



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado  
Facultad de Química e Ingeniería Química  
Unidad de Posgrado

**Preparación y caracterización de complejos de  
curcumina con Zinc(II), magnesio(II), cobre(II) y  
níquel(II)**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magíster en Química con  
mención en Química Analítica

**AUTOR**

Jenny Margarita DELGADO VILLANUEVA

**ASESOR**

Dr. Jorge Reinaldo ANGULO CORNEJO

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Delgado, J. (2023). *Preparación y caracterización de complejos de curcumina con Zinc(II), magnesio(II), cobre(II) y níquel(II)*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Química e Ingeniería Química/Unidad de Posgrado]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

---

### Metadatos complementarios: autor/asesor

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Jenny Margarita Delgado Villanueva
DNI	42183940
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8417-9970">https://orcid.org/0000-0002-8417-9970</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Jorge Reinaldo Angulo Cornejo
DNI	08439747
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-4399-8475">https://orcid.org/0000-0003-4399-8475</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del Jurado</b>	
Nombres y apellidos	Mario Ceroni Galloso
DNI	08287605
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	María Nieves Lino Pacheco
DNI	06902497
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	José Luis Paz Rojas
N° de pasaporte	67251034
<b>Miembro del jurado 3</b>	
Nombres y apellidos	Tania Cecilia Córdova Sintjago
N° de pasaporte	496499996
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	Síntesis de complejos metálicos.
Grupo de investigación	Síntesis química - SINTQUIM
Agencia de financiamiento	Recursos propios
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Juan de Lurigancho. Latitud: -11.98612 Longitud: -77.01309
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019 - 2022
URL de las disciplinas OCDE	Química Inorgánica <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.02">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.02</a> Química Analítica <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.07">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.07</a>





UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú. Decana de América  
**FACULTAD DE QUÍMICA E INGENIERÍA QUÍMICA**  
VICEDECANATO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO  
UNIDAD DE POSGRADO  
"Año de la Unidad, de la Paz y el Desarrollo"

**UNIDAD DE POSGRADO**  
**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PRESENCIAL**  
**GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER**

A los cinco días del mes de mayo del año dos mil veintitres, a las 17:00 horas en el auditorio Cerseu de la Facultad de Química e Ingeniería Química, se reunió el Jurado de Tesis presidido por el Dr. Mario Ceroni Galloso, el Dr. José Luis Paz Rojas, la Dra. Maria Nieves Lino Pacheco, la Dra. Tania Córdova Sintjago y el Dr. Jorge Reinaldo Angulo Cornejo, para calificar la sustentación de la tesis titulada: **"Preparación y caracterización de complejos de curcumina con Zinc(II), magnesio(II), cobre(II) y níquel(II)"**, presentado por la bachiller Jenny Margarita Delgado Villanueva, para optar el Grado Académico de Magíster en Química con mención en Química Analítica.

Realizada la sustentación de tesis de acuerdo al Art. 61 del Reglamento General de Estudios de Posgrado, aprobado con R.R. N° 00301-R-09 del 22 de enero del 2009 y conforme a lo dispuesto en la RR. N° 002995-2021-R/UNMSM con fecha 01 de abril de 2021 el jurado acordó la siguiente calificación:

17 muy BUENO

Habiendo sido aprobada la sustentación de la tesis, el Jurado recomendó que la Facultad proponga que se le otorgue el Grado Académico de Magíster en Química con mención en Química Analítica, a la **bachiller Jenny Margarita Delgado Villanueva**.

El acto académico de sustentación concluyó a las: **18:30** horas.

Dra. Maria Nieves Lino Pacheco  
Miembro

Dra. Tania Córdova Sintjago  
Miembro

Dr. Jorge Reinaldo Angulo Cornejo  
Asesor

Dr. José Luis Paz Rojas  
Miembro

Dr. Mario Ceroni Galloso  
Presidente





Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Vicerrectorado de Investigación y Posgrado



### CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Prof. Marcos A. Loroño G., PhD. en mi condición de director de la Unidad de Posgrado revisor del manuscrito de tesis final de Investigación, titulado:

**Preparación y caracterización de complejos de curcumina con Zinc(II), magnesio(II), cobre(II) y níquel(II),**

presentado por la bachiller Jenny Margarita Delgado Villanueva,

para ser publicado en el Repositorio de Tesis Digitales Cybertesis

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, evaluación y análisis mediante el software para la detección de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 8% de similitud, nivel **PERMITIDO**, para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación**.

Se emite el presente certificado con fines de continuar con los trámites respectivos para su publicación.

Firma del Director de UPG \_\_\_\_\_

Carnet de extranjería:

N°003595107

Nombres y apellidos del Revisor:

Prof. Marcos A. Loroño G., PhD



## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a mi familia por su apoyo incondicional, a mis padres (Mamá Cala y Papá Elmer) por ser el principal impulsor de mis sueños, por su fe y creencia en mí y mis ambiciones cada día, por desearme siempre lo mejor en la vida, gracias por cada consejo y cada palabra que me guio en mi vida.

Agradezco especialmente a mi asesor, Dr. Jorge Angulo Cornejo, quien ha sido mi mentor en este difícil proceso a lo largo de mi tesis. Ciertamente, no es fácil, ni mucho menos, pero gracias a su ayuda y paciencia, parece menos difícil.

# ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTO .....	I
ÍNDICE DE FIGURAS .....	V
ÍNDICE DE TABLAS .....	IX
RESUMEN .....	XII
SUMMARY .....	XIII
<b>1 CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA .....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	2
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	3
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.4.1 <i>Objetivos General:</i> .....	4
1.4.2 <i>Objetivos Específicos:</i> .....	4
<b>2 CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
2.1 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN .....	5
2.2 BASES TEÓRICAS.....	11
2.2.1 <i>Características de los ligandos a base de curcumina</i> .....	11
2.2.2 <i>Análisis estructural de la curcumina</i> .....	11
2.2.3 <i>Estabilidad a diferentes pH</i> .....	14
2.2.4 <i>Estabilidad térmica y fotoquímica</i> .....	14
2.2.5 <i>Estudio cuántico de los orbitales de la curcumina</i> .....	15
2.2.6 <i>Algunos aspectos estructurales de los complejos</i> .....	17
2.2.7 <i>Determinación de la composición de complejos</i> .....	20
2.2.8 <i>Ensayo de actividad antibacteriana</i> .....	21
<b>3 CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
3.1 REACTIVOS.....	22
3.2 MATERIALES.....	22
3.3 EQUIPOS .....	22
3.4 SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS DE CURCUMINA .....	23
3.5 DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ESTEQUIOMÉTRICA METAL-LIGANDO POR EL MÉTODO DE JOB.....	24
3.5.1 <i>Determinación del máximo de absorción de la Curcumina</i> .....	24
3.5.2 <i>Determinación del máximo de absorción de los complejos</i> .....	24
3.5.3 <i>Relación metal- ligando por el método de Job</i> .....	25
3.6 ANÁLISIS COMPUTACIONAL DEL LIGANDO .....	25
3.6.1 <i>Descriptores de reactividad</i> .....	26
3.7 ANÁLISIS DE ENFRENTAMIENTO MICROBIANO .....	26
3.7.1 <i>Resumen del método de prueba y parámetros importantes</i> .....	26
<b>4 CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN Y RESULTADOS .....</b>	<b>29</b>
4.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS DEL LIGANDO CURCUMINA. ....	29
4.1.2 <i>Discusión de espectro FT-IR del ligando curcumina</i> .....	30
4.1.3 <i>Discusión de espectro de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, COSY, HMQC Y DEPT135) del ligando de curcumina</i> .....	32
4.1.4 <i>Espectrometría de masas de la curcumina</i> .....	41
4.1.5 <i>Discusión del espectro fotoelectrónico de rayos-X (XPS) del ligando curcumina</i> .....	44
4.1.6 <i>Discusión de resultados sobre estudio computacional del ligando curcumina</i> .....	46

4.2	DISCUSIÓN DE RESULTADOS DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS DE COBRE(II), NÍQUEL(II), MAGNESIO(II) Y ZINC(II) CON LA CURCUMINA .....	48
4.2.1	<i>Determinación general del máximo de absorción de los complejos de cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) con NaOH 0.1N</i> .....	48
4.2.2	<i>Discusión de los espectros FT-IR de los complejos cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) con la curcumina</i> .....	54
4.2.3	<i>Discusión de espectro de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, COSY, HMQC Y DEPT135) de los complejos metálicos de níquel(II), zinc(II) y magnesio(II)</i> .....	56
4.2.4	<i>Espectrometría de masas de los complejos metálicos de cobre(II), zinc(II), magnesio(II) y níquel(II).</i> .....	67
4.2.5	<i>Discusión del espectro foto electrónico de rayos-X (XPS) de los complejos de cobre, níquel, magnesio y zinc.</i> .....	70
4.3	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....	73
	LIGANDO: CURCUMINA .....	73
4.3.1	<i>Complejos: (curcumina-níquel, curcumina-cobre, curcumina-magnesio, curcumina-zinc)</i> 77	
5	CAPÍTULO 5: ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA.....	84
5.1	DISCUSIÓN DEL ENSAYO DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE LA CURCUMINA Y SUS COMPLEJOS DE ZINC, MAGNESIO Y COBRE. ....	84
5.2	DISCUSIÓN DEL ENSAYO DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE LOS COMPLEJOS METÁLICOS DE ZINC, COBRE Y MAGNESIO .....	86
6	CONCLUSIONES .....	89
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	90
8	ANEXOS.....	97
ANEXO A.	ESPECTRO IR DEL LIGANDO CURCUMINA .....	97
ANEXO B.	ESPECTRO IR DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL .....	97
ANEXO C.	ESPECTRO IR DEL COMPLEJO CURCUMINA-COBRE.....	98
ANEXO D.	ESPECTRO IR DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO .....	98
ANEXO E.	ESPECTRO IR DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC .....	99
ANEXO F.	ESPECTRO <sup>1</sup> H-RMN DEL LIGANDO CURCUMINA.....	99
ANEXO G.	ESPECTRO COSY DEL LIGANDO CURCUMINA.....	100
ANEXO H.	ESPECTRO <sup>13</sup> C-RMN DEL LIGANDO CURCUMINA .....	100
ANEXO I.	ESPECTRO HMQC DEL LIGANDO CURCUMINA.....	101
ANEXO J.	ESPECTRO DEPT-135 DEL LIGANDO CURCUMINA .....	101
ANEXO K.	ESPECTRO <sup>1</sup> H-RMN DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO 102	
ANEXO L.	ESPECTRO <sup>1</sup> H-RMN DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC.....	102
ANEXO M.	ESPECTRO <sup>1</sup> H-RMN DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL ...	103
ANEXO N.	ESPECTRO <sup>13</sup> C-RMN DEL COMPLEJO-CURCUMINA-ZINC .....	103
ANEXO O.	ESPECTRO <sup>13</sup> C-RMN DEL COMPLEJO-CURCUMINA-MAGNESIO 104	
ANEXO P.	ESPECTRO <sup>13</sup> C-RMN DEL COMPLEJO-CURCUMINA-NÍQUEL ..	104
ANEXO Q.	ESPECTRO COSY DEL COMPLEJO CURCUMINA- NÍQUEL.....	105
ANEXO R.	ESPECTRO COSY DEL COMPLEJO CURCUMINA- MAGNESIO 106	

ANEXO S.	ESPECTRO COSY DEL COMPLEJO CURCUMINA- ZINC.....	106
ANEXO T.	ESPECTRO HMQC DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL .....	107
ANEXO U.	ESPECTRO HMQC DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO 107	
ANEXO V.	ESPECTRO HMQC DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC .....	108
ANEXO W.	ESPECTRO DEPT-135 DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL	108
ANEXO X.	ESPECTRO DEPT-135 DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO 109	
ANEXO Y.	ESPECTRO DEPT-135 DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC .....	109
ANEXO Z.	ESPECTRO DE MASAS DE LA CURCUMINA.....	110
ANEXO AA.	ESPECTRO DE MASAS DEL COMPLEJO CURCUMINA- MAGNESIO	110
ANEXO BB.	ESPECTRO DE MASAS DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL 111	
ANEXO CC.	ESPECTRO DE MASAS DEL COMPLEJO CURCUMINA-COBRE 111	
ANEXO DD.	ESPECTRO DE MASAS DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC ...	112
ANEXO EE.	ESPECTRO C1S DE LA CURCUMINA .....	112
ANEXO FF.	ESPECTRO O1S DE LA CURCUMINA .....	113
ANEXO GG.	ESPECTRO O1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL .....	113
ANEXO HH.	ESPECTRO O1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC.....	114
ANEXO II.	ESPECTRO O1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO ....	114
ANEXO JJ.	ESPECTRO O1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-COBRE .....	115
ANEXO KK.	ESPECTRO C1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO ....	115
ANEXO LL.	ESPECTRO C1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC.....	116
ANEXO MM.	ESPECTRO C1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL .....	116
ANEXO NN.	ESPECTRO C1S DEL COMPLEJO CURCUMINA-COBRE.....	117
ANEXO OO.	ESPECTRO 2P(3/2) DEL COMPLEJO CURCUMINA-COBRE ..	117
ANEXO PP.	ESPECTRO 2P(3/2) DEL COMPLEJO CURCUMINA-MAGNESIO 118	
ANEXO QQ.	ESPECTRO 2P(3/2) DEL COMPLEJO CURCUMINA-NÍQUEL .	118
ANEXO RR.	ESPECTRO 2P(3/2) DEL COMPLEJO CURCUMINA-ZINC .....	119

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular de la Curcumina .....	1
Figura 2. Estructuras propuestas de complejos de curcumina basadas en cálculos experimentales a partir de mediciones.....	6
Figura 3. Estructura propuesta de los complejos metálicos.....	6
Figura 4. Estructuras del complejo de cobre(II) .....	7
Figura 5. Preparación del complejo de curcumina-zinc(II). .....	8
Figura 6. Ligandos curcuminoides y sus complejos de cobre(II) y zinc(II). ....	8
Figura 7. Representación esquemática de los complejos de cobre .....	9
Figura 8. Síntesis del complejo de zinc.....	9
Figura 9. Estructuras de la bioMOF de curcumina con zinc.....	10
Figura 10. Complejos de níquel para actividades ópticas .....	10
Figura 11. Formas cerrada y abierta del enol; B es un disolvente aceptor de enlaces de hidrógeno.....	12
Figura 12. Posibilidades de rotación de la curcumina .....	13
Figura 13. Equilibrios ácido base de la curcumina .....	14
Figura 14. Distribución de cargas en los dos tautómeros de la curcumina ..	15
Figura 15. Orbitales moleculares del Tautómero Ceto enólica de la curcumina. ....	16
Esquema 1. Desdoblamiento energético de los orbitales d8 del níquel(II) ..	18
Esquema 2. Desdoblamiento energético de los orbitales d9 del cobre(II) ...	19
<i>Figura 16.</i> Representación gráfica de variación continua para complejo 1:2, ML <sub>2</sub> .....	20
<i>Figura 17. Descongelamiento de las cepas bacterianas Staphylococcus aureus.....</i>	27
<i>Figura 18. Difusión en agar.....</i>	28



Figura 19. Ubicación de los discos en la placa de agar .....	28
<i>Figura 20. Determinación del máximo de absorción en el espectro de absorción UV-Visible de la curcumina en etanol.....</i>	<i>29</i>
Figura 21. Asignación de las señales entre 3511 y 3401 $\text{cm}^{-1}$ para región del grupo (OH) fenol y enol respectivamente, en el espectro infrarrojo .....	31
Figura 22. Tautomería ceto enólica de la curcumina .....	32
<i>Figura 23. Asignación del desplazamiento químico del protón de metino, .</i>	<i>33</i>
<i>Figura 24. Asignación del desplazamiento químico a 15,5ppm que corresponde a la presencia de puente de hidrógeno intramolecular.....</i>	<i>34</i>
Figura 25. Asignación del desplazamiento químico de los protones olefínicos en el espectro ampliado $^1\text{H}$ -RMN .....	35
<i>Figura 26. Asignación del desplazamiento químico de los protones aromáticos en el espectro ampliado <math>^1\text{H}</math>-RMN de la curcumina.....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 27. Espectro COSY de la curcumina que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H-3 y H-4.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 28. Asignación del desplazamiento químico de los grupos carbonilo (C=O) y (C-OH) de la curcumina enólica en el espectro <math>^{13}\text{C}</math>-RMN.....</i>	<i>38</i>
Figura 29. Posición y desplazamiento de los carbonos de la curcumina en el espectro $^{13}\text{C}$ -RMN. ....	39
Figura 30. Asignación de los principales desplazamientos químicos de la curcumina, obtenido del espectro HMQC .....	40
Figura 31. Espectro DEPT-135 de la curcumina en DMSO .....	41
Figura 32. Espectro de masas ESI $+(m/z)$ de la curcumina. ....	42
Esquema 3. Algunos fragmentos identificados en el espectro de masas ESI+ $(m/z)$ de la curcumina. ....	43
<i>Figura 33. Espectro XPS O1s de la curcumina.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 34. Espectro XPS C1s de la curcumina.....</i>	<i>45</i>
Figura 35. Átomos (en rojo) de la curcumina con mayor susceptibilidad a sufrir un ataque electrofílico .....	46



<i>Figura 36. Comparación de los Espectros de absorción de la curcumina y sus complejos metálicos</i> .....	48
<i>Figura 37. Espectro UV-Visible del complejo de cobre(II) con la curcumina, en el que se observan dos bandas de absorción máximas</i> .....	49
Figura 38. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de cobre.....	50
Figura 39. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de níquel. ....	51
Figura 40. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de magnesio. ....	52
Figura 41. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de níquel. ....	53
Figura 42. Ampliación del espectro de absorción IR de la Región del grupo (OH) de la curcumina y los complejos .....	54
Figura 43. Ampliación del espectro de absorción IR de la forma enólica de la curcumina y los complejos, .....	55
Figura 44. Ampliación del espectro <sup>1</sup> H-RMN del complejo de curcumina-magnesio, .....	56
Figura 45. Espectro COSY del complejo curcumina-magnesio que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H3 y H4, H4' .....	57
Figura 46. Acoplamientos observados en el espectro COSY del complejo de curcumina-magnesio.....	58
Figura 47. Ampliación del espectro <sup>1</sup> H-RMN del complejo de curcumina-níquel, en DMSO deuterado .....	59
Figura 48. Espectro COSY del complejo curcumina-níquel que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10,.....	60
<i>Figura 49. Ampliación del espectro <sup>1</sup>H-RMN del complejo de curcumina-zinc,</i> .....	61

Figura 50. Espectro COSY del complejo curcumina-zinc que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H-3 y H-4, H4' .....	62
Figura 51. Posición y desplazamiento de los carbonos del complejo curcumina-magnesio en el espectro <sup>13</sup> C-RMN. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
Figura 51. Posición y desplazamiento de los carbonos del complejo curcumina-níquel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 51. Posición y desplazamiento de los carbonos del complejo curcumina-zinc.....	63
Figura 52. Asignación de los principales desplazamientos químicos de los complejos.....	65
Figura 53. Asignación de los principales desplazamientos químicos de los complejos.....	67
Figura 54. Espectro de masas ESI +(m/z) de los complejos.....	68
Esquema 5. Algunos fragmentos identificados en el espectro de masas ESI+ (m/z) del complejo curcumina-cobre. ....	69
Figura 55. Espectro XPS O1s de los complejos .....	70
Figura 56. Espectro XPS C1s de los complejos.....	71
Figura 57. Espectros XPS. 2p(3/2) de los complejos .....	72
Figura 58. Halos de inhibición producidos por la curcumina en DMSO al 100%, 75%, 50% y 25% sobre Escherichia coli .....	84
Figura 59. Halos de inhibición producidos por la curcumina en DMSO al 100%, 75%, 50%, 25% sobre Staphylococcus aureus.....	85
Figura 60. Halos de inhibición negativo de los complejos zinc, cobre y magnesio frente a Escherichia coli .....	87
Figura 61. Halos de inhibición producidos por los complejos de cobre, magnesio y zinc en DMSO al 100%, 75%, 50%, 25% sobre Staphylococcus aureus.....	88

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis Elemental para $C_{21}H_{20}O_6$ (M.W: 368 g/mol). Obtenido en un microanalizador elemental Orgánico Thermo Scientific Modelo FLASH 2000 en DMSO deuterado. ....	73
Tabla 2. Bandas de absorción IR más importantes del ligando curcumina. Obtenido utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity. ....	73
Tabla 3. Análisis por RMN Unidimensional y Bidimensional de la curcumina. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado. ....	74
<i>Tabla 4.</i> Fragmentos más importantes del espectro de masa ESI de la curcumina. Realizado en un Espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS ...	74
Tabla 5. Funciones de Fukui nucleofílicas $f^+$ y electrofílicas $f^-$ para las dos formas de la curcumina. ....	76
<i>Tabla 6.</i> Rendimiento de reacción y punto de fusión de los complejos. ....	77
<i>Tabla 7.</i> Datos de Máximo de absorción UV-Vis de la curcumina y sus complejos. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente. ....	77
Tabla 8. Fracciones molares y absorbancias del complejo de cobre en etanol. ....	78
Tabla 9. Fracciones molare y absorbancias del complejo de níquel en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente. ....	78

Tabla 10. Fracciones molares y absorbancias del complejo de magnesio en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.....	78
Tabla 11. Fracciones molares y absorbancias del complejo de zinc en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente. ....	79
Tabla 12. Composición curcumina-metal (cobre, zinc, níquel, Magnesio) ...	79
Tabla 13. Análisis elemental de los complejos: cobre, zinc, níquel y magnesio. Obtenido en un microanalizador elemental Orgánico Thermo Scientific Modelo FLASH 2000 en DMSO deuterado.....	80
<i>Tabla 14.</i> Bandas de absorción IR más importantes de los complejos: cobre, zinc, níquel y magnesio. Obtenido utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity. ....	80
Tabla 15. Análisis por RMN unidimensional de los complejos: zinc, níquel y magnesio. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado. ....	81
<i>Tabla 16.</i> Análisis por RMN Bidimensional de los complejos: zinc, níquel y magnesio. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado. ....	82
<i>Tabla 17.</i> Fragmentos más importantes del espectro de masa ESI de los complejos: cobre, zinc, magnesio y níquel. Realizado en un espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS .....	82
Tabla 18. Energías de enlace del O1s. para la curcumina y complejos: zinc, níquel, magnesio y cobre. Realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS .	83
<i>Tabla 19.</i> Energías de enlace del C1s. para la curcumina y complejos: zinc, níquel, magnesio y cobre. realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS...	83
Tabla 20. Energías de enlace XPS (2p <sub>3/2</sub> ) para cada metal. zinc, níquel, magnesio y cobre. realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS. ....	83

Tabla 21. Diámetro de los halos de inhibición (mm) de la curcumina frente a *Escherichia coli*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM) ..... 85

Tabla 22. Diámetro de los halos de inhibición (mm) de la curcumina frente a *Staphylococcus aureus*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM) ..... 86

Tabla 23. Diámetro de los halos de inhibición (mm) de los complejos de cobre, zinc y magnesio frente a *Escherichia coli*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM) ..... **Error! Bookmark not defined.**

Tabla 24. Diámetro de los halos de inhibición (mm) de los complejos de zinc, cobre y magnesio frente a *Staphylococcus aureus*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM) ..... 89

## RESUMEN

Se han preparado complejos metálicos de cobre(II), zinc(II), níquel(II) y magnesio(II) con el ligando curcuminato, en la relación molar 2:1 ligando: metal, en etanol como disolvente:  $[M(\text{curcumina})_2]$  ( $M = \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ). La relación estequiometría ligando-metal (2:1) se determinó por el método espectrofotométrico de Job (método de las variaciones continuas). Los complejos fueron caracterizados por análisis elemental, espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja, espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) y resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN). En el complejo, cada curcuminato se enlaza al metal a través de dos átomos de oxígeno (C=O y C-O<sup>-</sup>) formando anillos quelatos de 6 miembros, actuando como un ligando bidentado. Los resultados del estudio antibacteriano de los complejos preparados frente a *Staphylococcus aureus* (grampositivo) y *Escherichia coli* (gramnegativo) usando el método Kirby-Bauer (método de difusión en Agar), revelan que todos los complejos presentan importante actividad antibacteriana frente al *Staphylococcus aureus*, destacándose el complejo de curcumina-zinc que presenta actividad biológica frente a esta bacteria aun a concentraciones bajas.

**Palabras clave:** complejos de curcumina, caracterización de complejos de curcumina, complejo curcumina-cobre, complejo curcumina-níquel, complejo curcumina-zinc, complejo curcumina-magnesio, actividad antibacteriana de complejos de curcumina.

## SUMMARY

Copper(II), zinc(II), nickel(II) and magnesium(II) complexes have been prepared with the ligand curcumin, in a molar ratio of 2:1 ligand:metal, in ethanol as solvent:  $[M(\text{curcumin})_2]$  ( $M = \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$ ). Job's spectrophotometric method (method of continuous variations) was used to determine the stoichiometric Ligand-Metal ratio (2:1). A number of techniques were used to characterize the complexes, including elemental analysis, mass spectrometry, infrared spectroscopy, X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ). Each curcumin binds to the metal through two oxygen atoms (C=O and C-O-), forming six-membered chelate rings. The results of the antibacterial study of the complexes prepared against *Staphylococcus aureus* (gram-positive) and *Escherichia coli* (gram-negative) using the Kirby-Bauer method (agar diffusion method), indicate that all of the complexes present significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, particularly the curcumin-zinc complex, which has significant antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* even at low concentrations.

**Keywords:** curcumin complexes, characterization of curcumin complexes, curcumin-copper complex, curcumin-nickel complex, curcumin-zinc complex, curcumin-magnesium complex, antibacterial activity of curcumin complexes.

# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

## 1.1 Situación Problemática

Grynkiewicz y Slifirski (2012) informaron que la curcumina (Figura 1) es un compuesto de *Curcuma longa*, que se utiliza como pigmento natural en la industria alimentaria. Además, debido a su capacidad para eliminar los radicales libres y reducir el estrés oxidativo en los seres humanos, se ha utilizado para mejorar la salud debido al vínculo entre el exceso de radicales libres y el desarrollo de enfermedades crónicas.

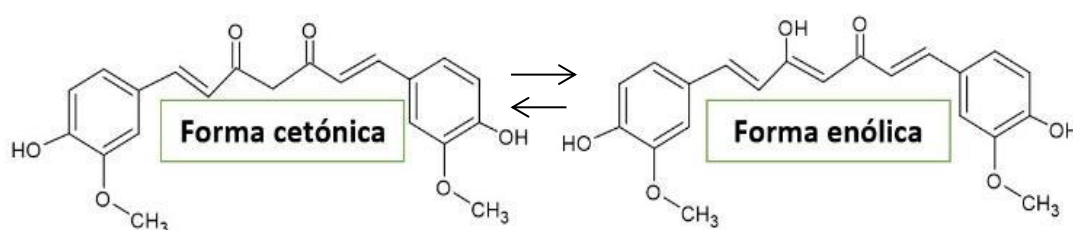


Figura 1. Estructura molecular de la Curcumina. Grynkiewicz, et al., (2012)

Según Dulbecco & Salvarino (2013), uno de los problemas que presenta la curcumina es su escasa disponibilidad biológica tras su ingesta oral, por lo que se absorbe relativamente poca curcumina intacta, y la parte que sí llega al torrente sanguíneo se degrada con rapidez. Debido a esta desventaja, el interés científico se dirige cada vez más a encontrar métodos para mejorar su absorción y disponibilidad biológica.

El proyecto para la obtención del grado de Magíster en Química con mención en Química Analítica está orientado a la síntesis de complejos metálicos de la curcumina con cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) y su caracterización por espectroscopia IR, RMN (<sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H), ESCA (XPS) y espectrometría de masas. Así mismo, se evaluará computacionalmente a la curcumina para determinar sus posibilidades de unión al metal y evaluar su forma tautomérica más activa. Se realizará una evaluación preliminar de su actividad biológica frente a bacterias Gram (+) y Gram (-).



Los complejos metálicos de la curcumina son mencionados con frecuencia comercialmente, sin embargo, la literatura no reporta la estructura de complejos metálicos de cobre, zinc, magnesio y níquel con la curcumina exclusivamente, según el reporte obtenido de la revisión de la base de datos: Chembrige Structural Data Base CSDB revisión 06/2021. Aun cuando existe información de algunos complejos metálicos de cobre y zinc con curcumina y otros ligandos análogos.

## 1.2 Formulación del Problema

La formación de complejos se basa en la reacción de la curcumina altamente coordinada con metales (zinc, cobre, níquel, magnesio). Esto se debe a la estructura ceto-enólica de la curcumina  $\beta$ -dicetona, como lo señalaron González, Marquet & Moreno (1986). Algunos autores como Banerjee & Chakravarty (2015) creen que la presencia de átomos de oxígeno en el anillo fenólico también potencia la capacidad complejante.

En los últimos años, según Dulbecco & Salvarino (2013), la formación de complejos de la curcumina con metales, ha atraído, gran interés como una sustancia útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y por su actividad antioxidante in vitro. Además, se han preparado, caracterizado y evaluado varios complejos metálicos de curcumina para evaluar diversas actividades biológicas.

En esta investigación, se plantea la necesidad de preparar complejos metálicos, usando la curcumina como ligando, un poderoso agente quelante natural. La preparación de complejos con metales (zinc, cobre, níquel y magnesio), Puede tener una amplia gama de usos como desinfectante, fungicida, antiinflamatorio y analgésico. Para tal fin es necesario ahondar en el estudio para conocer la naturaleza de su enlace de la curcumina con los metales mencionados, mediante la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, ESCA (XPS), infrarrojo, espectrometría de masas y otras propiedades físicas.

### 1.3 Justificación de la Investigación

Según Witkin & Li (2013), desde hace mucho tiempo el principal uso de la cúrcuma ha estado encaminado a combatir cualquier tipo de problema gastrointestinal, desde diarreas, cólicos, hasta inflamación y el cáncer. También una buena aliada para los ataques de artritis, ya que ayuda a mitigar los efectos de esta dolencia debido a los efectos desinflamatorios.

El futuro uso de los complejos metálicos de curcumina puede representar un nuevo enfoque en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas (Prasad et al., 2021) y de manera particular de trastornos intestinales inflamatorios y neoplásicos (Dulbecco & Savarino, 2013). La formación de complejos metálicos bioactivos puede conducir a la generación de nuevos metalofármacos con actividades bioquímicas y farmacológicas mejoradas respecto a la curcumina (Halevas et al., 2020)

Prasad et al., (2021), indica que la presencia de los metales (cobre, níquel, magnesio y zinc) en la formación de los complejos, podría potenciar las propiedades que presenta la curcumina con relación a los sistemas biológicos. Por lo que se requiere conocer la naturaleza del enlace, la estructura de los compuestos estudiados, mediante una caracterización más exacta usando las técnicas espectroscópicas, espectrométricas y otras propiedades físicas y químicas, de esta manera tener un acercamiento más preciso respecto a la estructura de estos complejos metálicos.

## **1.4 Objetivos de la investigación**

### **1.4.1 Objetivo General:**

- ✓ Preparar y caracterizar nuevos complejos metálicos de curcumina.

### **1.4.2 Objetivo Específico:**

- ✓ Preparar complejos metálicos de zinc(II), magnesio(II), cobre(II) y níquel(II) con la curcumina y su caracterización por espectroscopia XPS, Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo, espectrometría de masas y por método de Job para determinar la composición metal ligando.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes de Investigación**

En los últimos 35 años se han estudiado y publicado importantes resultados de investigación de los compuestos de coordinación de la curcumina y sus derivados con iones metálicos, tal como los trabajos de Angulo-Cornejo, (1986) para el mercurio; Jiang et al., (2011) para los derivados de aluminio; Ferrari et al., (2014) para los derivados de galio; Zebib et al., (2010) para magnesio, zinc y cobre; para el caso de complejos de zinc se ha reportado también los estudios de Pucci et al., (2012) en el que se destacan las propiedades antibacterianas y antiparasitarias. Estudios sobre complejos de níquel y hierro, han sido reportados por Kühlwein et al., (1997).

Sin embargo, una búsqueda al 100% en Chembrige Structural Data Base CSDB, realizada en junio de 2021, reveló que no existen estructuras de complejos metálicos de cobre, zinc, magnesio y níquel con la curcumina exclusivamente. Los trabajos de investigación relacionadas con la curcumina que reporta la literatura (CSDB) se muestran a continuación.

Se han reportado importantes investigaciones sobre la estabilización de la curcumina por complejación con cationes divalentes (zinc, magnesio, selenio y cobre) en el sistema de glicerol/agua (Figura 2), estos resultados se soportaron en propuestas estructurales, basados en cálculos experimentales para los complejos metálicos de curcumina estudiados (Zebib et al., 2010).

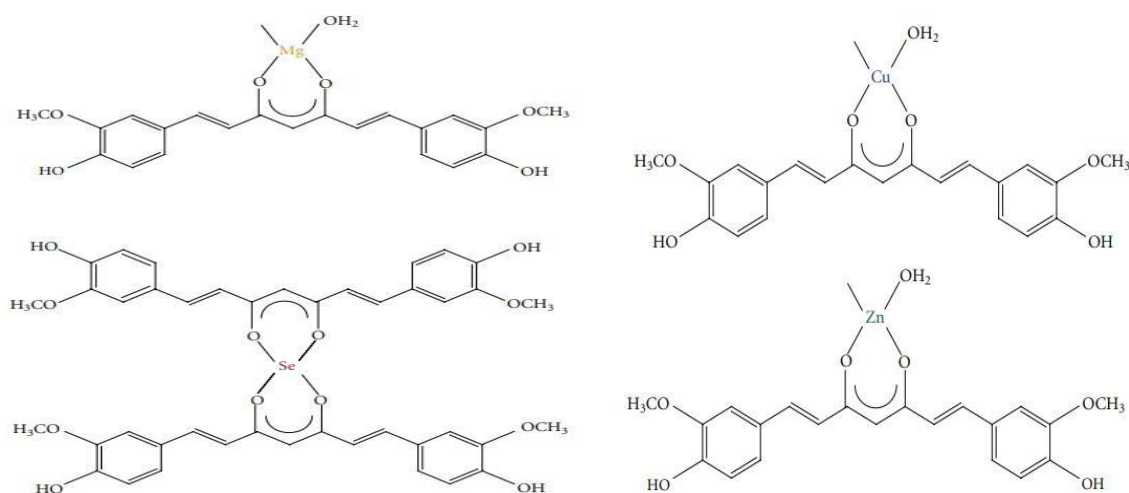


Figura 2. Estructuras propuestas de complejos de curcumina basadas en cálculos experimentales a partir de mediciones. (Zebib et al., 2010)

En la literatura se reportan también, algunos compuestos ternarios de curcumina, sintetizados por la reacción de un nitrato metálico  $M(NO_3)_2$  con curcumina como ligando primario y 1,10-fenantrolina (phen) como ligando de soporte en solución de agua / etanol en atmósfera de nitrógeno. La fórmula general de los complejos es  $[M(Cur)(phen)]NO_3$  ( $M = Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  y  $Zn^{2+}$ ), (Figura 3) y los resultados de la actividad biológica indicaron que los complejos metálicos de la curcumina tienen una buena capacidad antibacteriana comparado con la del ligando libre curcumina (Ismail et al., 2014).

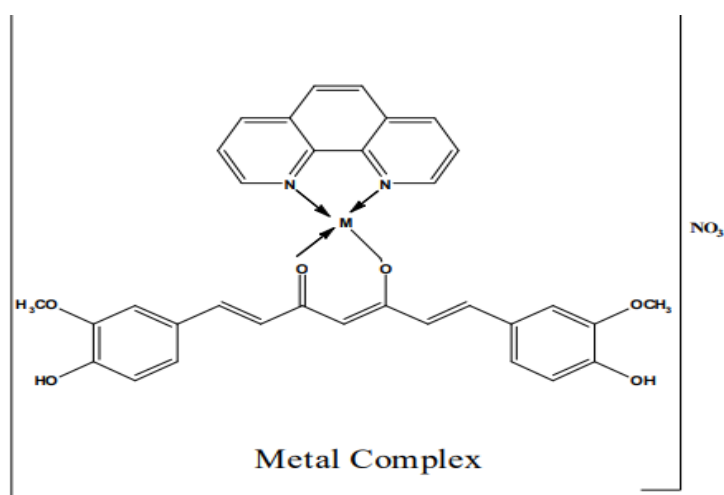


Figura 3. Estructura propuesta de los complejos metálicos. (Ismail et al., 2014)

Barik et al., 2016, han reportado dos complejos de cobre preparados con la curcumina de estequiometría, 1: 1 y 1: 2 para cobre: curcumina. La caracterización realizada por Espectroscopía de Resonancia paramagnética electrónica (EPR) muestra que se trata de un complejo de estructura cuadrada plana (1 Cu: 2 curcumina, Figura 4b) y otro complejo de distorsión ortorrómbica de la estructura cuadrada plana (1 Cu: 1 curcumina, Figura 4a).

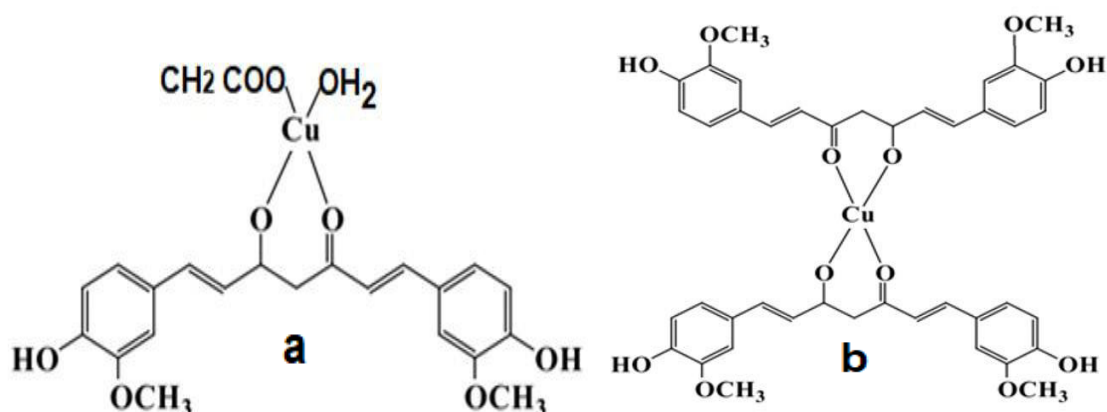


Figura 4. Estructuras del complejo: (a: 1Cu:1curcumina), (b: 1Cu:2curcumina), propuesta por Resonancia Paramagnética Electrónica EPR. (Barik, et al., 2016)

Sareen et al., (2016), reportaron la síntesis del complejo zinc con la curcumina (Figura 5), en la relación estequiométrica de zinc-curcumina de 1:1 que caracterizada por cromatografía de capa fina (TLC), espectroscopia Infrarroja FTIR, espectroscopia UV y <sup>1</sup>H-NMR.

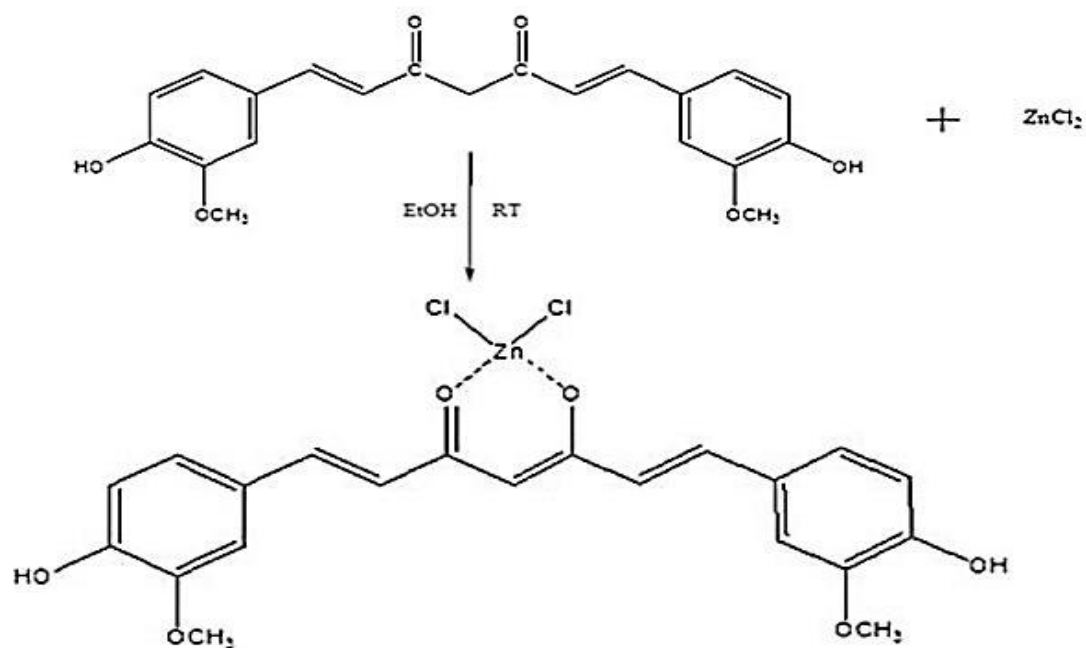


Figura 5. Preparación del complejo de curcumina-zinc(II). (Sareen, et al., 2016)

Algunos trabajos están basados en la síntesis y caracterización de complejos de cobre(II) y zinc(II) que contienen curcumina y fenantrolina como ligandos mixtos (Figura 6, Figura 7). El ligando de curcumina se coordina en forma aniónica a través del grupo  $\beta$ -dicetona en una proporción ligando: metal 1:1. La bipyridina y la fenantrolina se une a través de los átomos de nitrógeno con un ligando; cloro, acetato, fenilacetato, que completan el espacio de coordinación del metal.

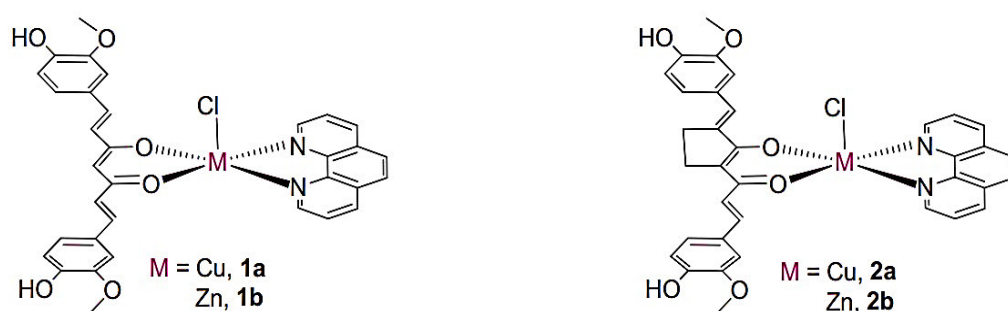


Figura 6. Ligandos curcuminoides y sus complejos de cobre(II) y zinc(II). Da Silva et al., (2020).

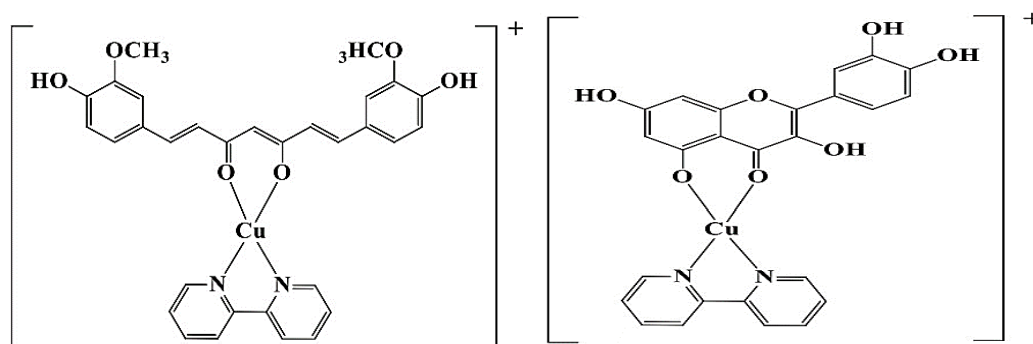
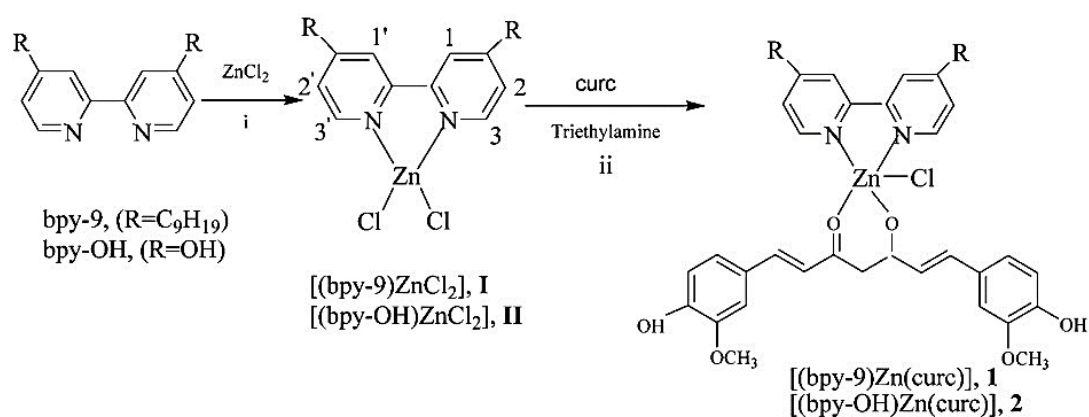


Figura 7. Representación esquemática de los complejos de cobre. (Halevas et al., 2020).

Pucci et al., (2012), han reportado la síntesis de complejos de zinc(II) de coordinación cinco que contienen bipyridinas disustituidas como ligando principal y curcumina como ligando auxiliar (Figura 8), caracterizados espectroscópicamente y estructuralmente, probados *in vitro* frente a diferentes células cancerosas humanas. Mientras que los ligandos de nitrógeno son casi inactivos, los derivados de curcumina-zinc muestran propiedades anticancerígenas prometedoras y selectivas.



i) I.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; r.t.; 5 days II. Acetone; 24 h; r.t  
 ii) 1.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{N}_2$ ; r.t.; 6 days 2. Acetone/ $\text{H}_2\text{O}$ ;  $\text{N}_2$ ; r.t.; 3h

Figura 8. Síntesis del complejo de zinc. (Pucci et al., 2012)



Portoles et al., (2018), sintetizaron un (bioMOF) que contiene curcumina y zinc (Figura 9), obtenido por precipitación en CO<sub>2</sub> supercrítico. Este proceso evita el uso de disolventes orgánicos tóxicos, aditivos difíciles de recuperar y un gran exceso de reactivos costosos. La fase obtenida es un bioMOF con una estequiometría [Zn(curcumina)]<sub>n</sub>. La estructura fue determinada por difracción de electrones.

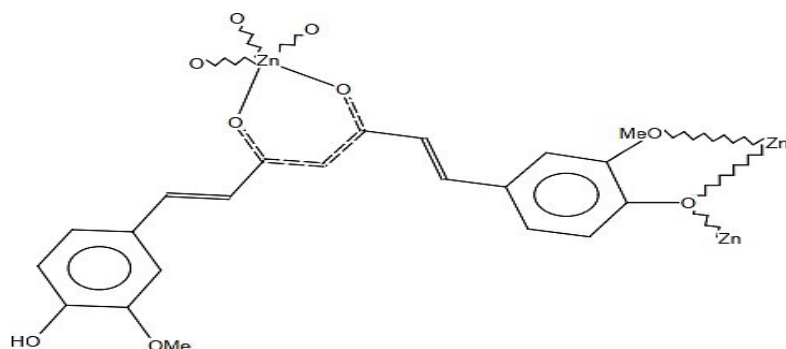


Figura 9. Estructuras de la bioMOF de curcumina con zinc. (Portoles, et al., 2018.)

Shakeel et al., (2023), realizó un trabajo con el níquel, que consiste en un material único para aplicaciones ópticas no lineales (Figura 10).

Dos complejos de Ni: Níquel-Cloruro-curcumina NiCl<sub>2</sub>(Cur)·2H<sub>2</sub>O(NiClCur) y Níquel-Acetato-Curcumina Ni(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(NiAcCur) fueron sintetizados usando curcumina (Cur) como ligando base. Se han utilizado varias técnicas espectroscópicas como UV-Vis, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, espectrometría de masas y análisis elemental para determinar las características estructurales de ambos complejos.

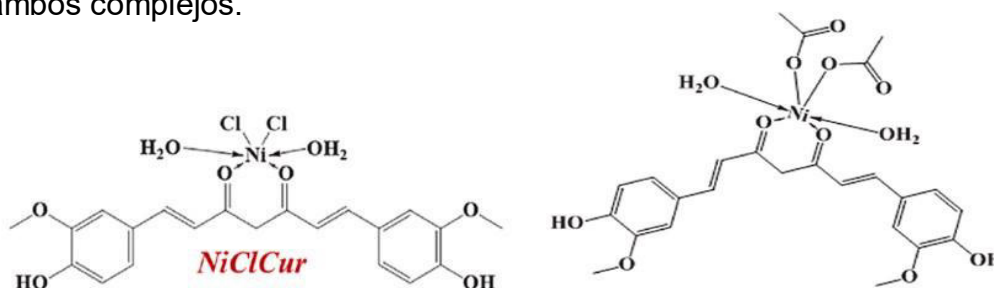


Figura 10. Complejos de níquel para actividades ópticas. Shakeel , et al., (2023.)

## 2.2 Bases Teóricas

### 2.2.1 Características de los ligandos a base de curcumina

Miłobędzka, Kostanecki & Lampe (1910), reportaron por primera vez la estructura de la curcumina, nombrando a la curcumina como diferuloilmetano o 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona. Estos autores también prepararon dos derivados potencialmente útiles, la dicarbometoxicurcumina y dicarboetoxicurcumina, mediante la reacción de la curcumina con cloroformiato de metilo, en presencia de una base de hidróxido de potasio. Estos dos derivados son particularmente valiosos, porque son fácilmente accesibles con buenos rendimientos y alta pureza, en las reacciones de la curcumina.

### 2.2.2 Análisis estructural de la curcumina

Las propiedades más importantes de la molécula de curcumina han sido reportadas convenientemente en la literatura; algunas de las cuales han sido descritas por González et al., (2015), en los puntos a. Capacidad dadora y aceptora de enlaces de hidrogeno; b. Capacidad dadora y aceptora de los grupos OH del anillo fenólico de la curcumina; c. Capacidad aceptora de los grupos metoxi; d. Con metales multivalentes y cationes no metálicos tiene un alto nivel de coordinación; e. Coeficiente de reparto elevado a  $\log k$  y f. Rotación alrededor de enlaces C-C.

- *Capacidad dadora y aceptora de enlaces de hidrogeno*

Según González et al., (2015), esta propiedad está directamente relacionada con la conformación abierta o cerrada (Figura 11) que puede adoptar la molécula de curcumina, en función del medio en el que se encuentre. Por lo tanto, en un entorno polar, como un entorno fisiológico, la curcumina existe en forma abierta y puede interactuar con moléculas de agua o grupos de

proteínas polares. Por otro lado, en la forma cerrada existe una interacción intramolecular a través del H enólico.

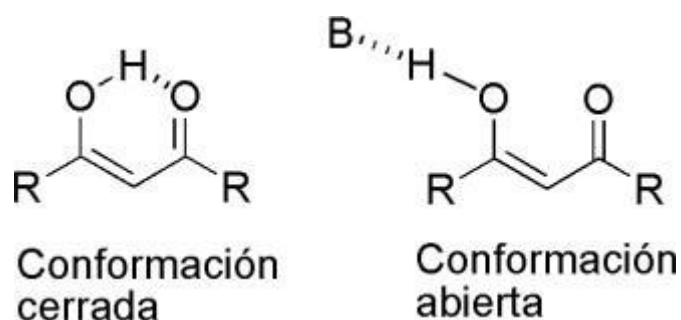


Figura 11. Formas cerrada y abierta del enol; B es un disolvente aceptor de enlaces de hidrógeno. González et al., (2015)

- *Capacidad dadora y aceptora de los grupos OH del anillo fenólico de la curcumina.*

El grupo OH del anillo fenólico se vuelve importante cuando el puente ceto-enol satura su actividad donadora o aceptora de enlaces de hidrógeno.

- *Capacidad aceptora de los grupos metoxi.*

Otro grupo funcional importante en la molécula es el metoxi, el cual sólo actúa como aceptor de enlaces de hidrógeno.

- *Con metales multivalentes y cationes no metálicos tiene un alto nivel de coordinación.*

La curcumina exhibe un alto grado de coordinación debido a la estructura cetoenol aniónica de la  $\beta$ -dicetona y la presencia de un átomo de oxígeno en el anillo fenólico. De esta forma, la curcumina puede interactuar con los cofactores metálicos de las metaloproteínas e inhibir su acción. Moreno et al., (1996)

- *Coefficiente de reparto elevado (log K)*

La curcumina es poco soluble en agua, lo que corresponde a un coeficiente de partición octanol/agua de 3,3. En este sentido, la porción central de la molécula y los grupos adyacentes son polares, pero predominantemente lipofílicos. Esta propiedad permite que la curcumina interactúe con los aminoácidos hidrofóbicos en los sitios activos de varias proteínas y en las membranas celulares. Además, debido a su fácil polaridad, también puede interactuar con residuos de proteínas polares a través de grupos dicetona, fenólico y metoxiéter.

- *Rotación alrededor de enlaces C-C*

La curcumina presenta dos tipos de flexibilidad estructural de acuerdo con la forma que adopte (abierta/cerrada; enólica/dicetónica). De esta manera, se tiene que la forma enólica posee 5 enlaces C-C que pueden girar libremente, mientras que la forma dicetónica presenta 6 de tales enlaces (Figura 12), debido a esta característica la curcumina puede adoptar la conformación más adecuada para elevar el número de enlaces de hidrógeno al momento de interactuar con residuos o sitios activos proteicos.

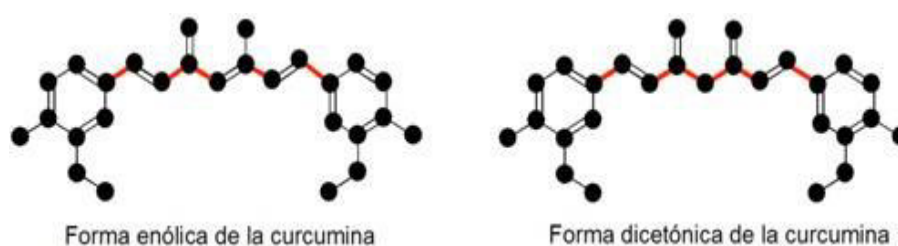


Figura 12. Posibilidades de rotación de la curcumina. González et al., (2015)

### 2.2.3 Estabilidad a diferentes pH

Según Wang et al., (1997), la curcumina a pH ácido es estable pero inestable a pH básico y neutro, en su estructura destaca el dieno conjugado que es responsable de dicho comportamiento en función del pH, pues permanece inalterada a pH ácido, pero es destruida a pH básicos y neutros. (Figura 13)

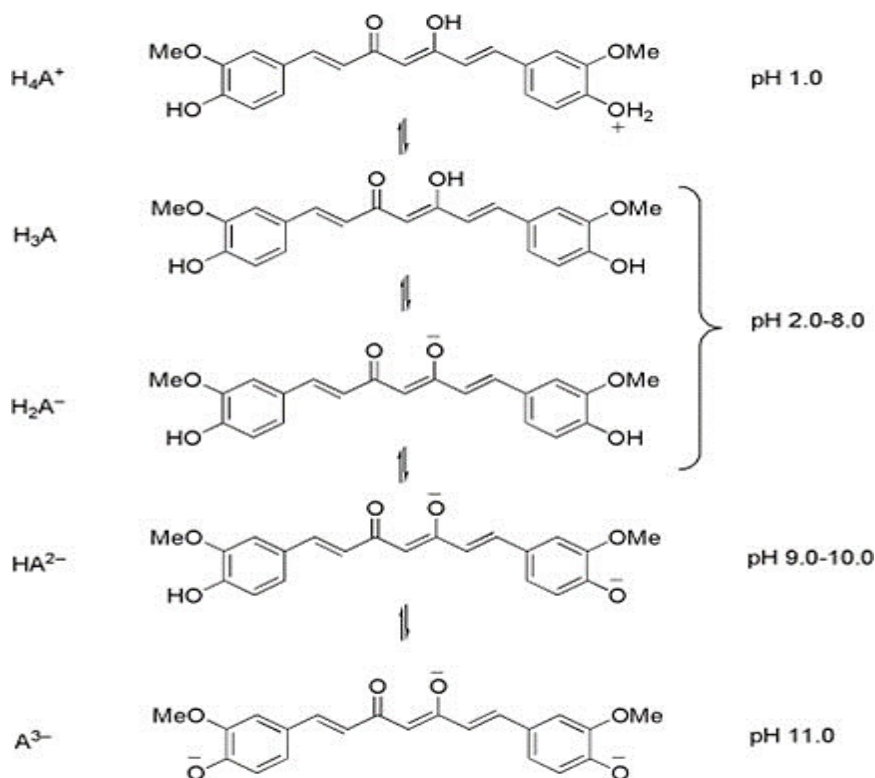


Figura 13. Equilibrios ácido base de la curcumina. Wang et. al., (1997).

### 2.2.4 Estabilidad térmica y fotoquímica

La curcumina es estable a temperaturas bajas y moderadas (<80-100 °C), por lo cual es posible su manipulación a temperatura ambiente sin ningún problema. Sin embargo, es importante destacar que empieza a descomponerse a temperaturas por encima de 100°C, según reportaron González et al., (2015).

En cuanto a su estabilidad fotoquímica, la curcumina es fotosensible y dicha propiedad constituye el principal método para la degradación de esta, además de la degradación química. Por otro lado, Shen & Ji (2012), señalaron que los productos de degradación son bioactivos.

### 2.2.5 Estudio cuántico de los orbitales de la curcumina

Balasubramanian (2006) pudo establecer la anfifilicidad de la molécula mediante métodos computacionales, lo que resultó en distribuciones de carga para ambos tautómeros.

La distribución de carga de la curcumina que se observa en la (Figura 14) ilustra la solubilidad y la facilidad de penetración en biopelículas lipofílicas.

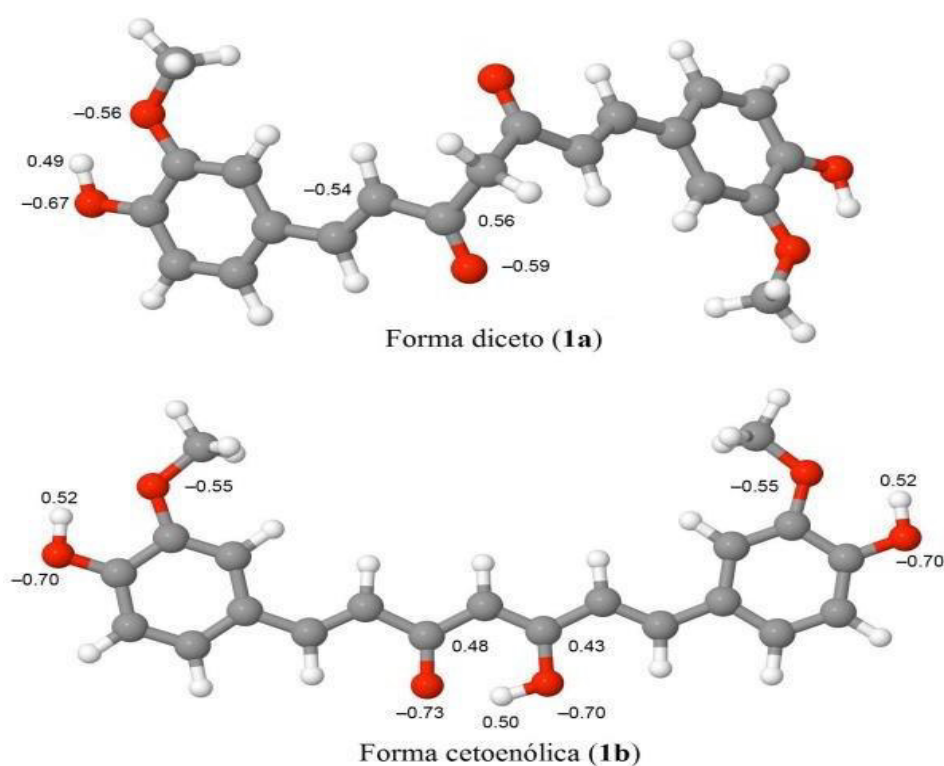


Figura 14. Distribución de cargas en los dos tautómeros de la curcumina. (González et al., 2015)

Los cálculos mecánicos cuánticos, por otro lado, nos permiten comprender la reactividad de la curcumina a partir de sus orbitales moleculares (Figura 15).

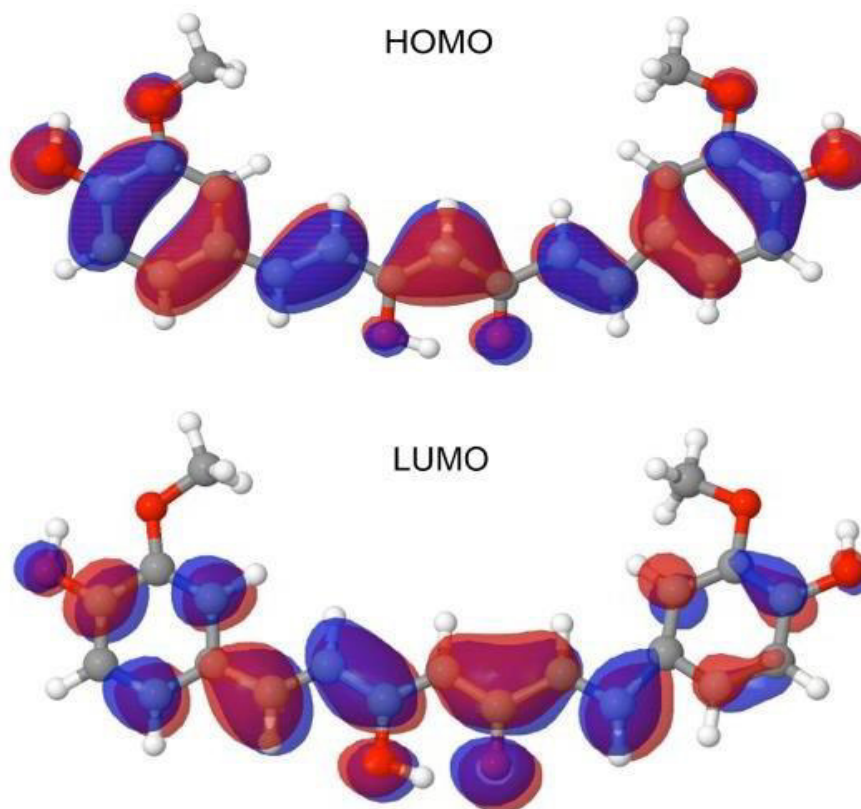


Figura 15. Orbitales moleculares del Tautómero Ceto enólica de la curcumina. González et al., (2015)

Se observa una fuerte deslocalización de los orbitales HOMO y la unión entre la curcumina y otras moléculas se produce mediante la transferencia de electrones desde los orbitales  $\pi$  HOMO a la molécula objetivo, seguida de la transferencia de carga desde la molécula objetivo a los orbitales  $\pi^*$  LUMO. Del mismo modo, la transferencia de carga  $n-\pi^*$ . Esto está relacionado con el pigmento exhibido por la curcumina. González et al., (2015)

El átomo de oxígeno del grupo metoxi participa libremente en HOMO, pero no en LUMO. De acuerdo con la teoría de ácidos y bases de Pearson (1968) y a la pequeña diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO y los cálculos de ionización, se confirma que el compuesto de curcumina presenta una baja dureza, esto ocasiona que desprotona fácilmente los OH del fenol que luego se estabilizan por conjugación. Esta unión permite que la molécula

se establezca rápidamente después de unirse a un compuesto o sitio activo. González et al., (2015).

## 2.2.6 Algunos aspectos estructurales de los complejos

### ✓ *Zinc y Magnesio*

De acuerdo con lo señalado por Cotton & Wilkinson (1999), pág.452, los cationes de los elementos del bloque S (grupos 1 y 2 de la tabla periódica) son aceptores muy pobres de pares de electrones, a excepción los de mayor carga y menor tamaño y en menor medida, el magnesio. El mejor átomo dador para los ligandos complejantes de estos cationes es el oxígeno, ya que son ácidos duros que se enlazan a bases duras según Pearson (1993). Así, el magnesio forma complejos con ligandos como la curcumina presentando una estructura tetraédrica.

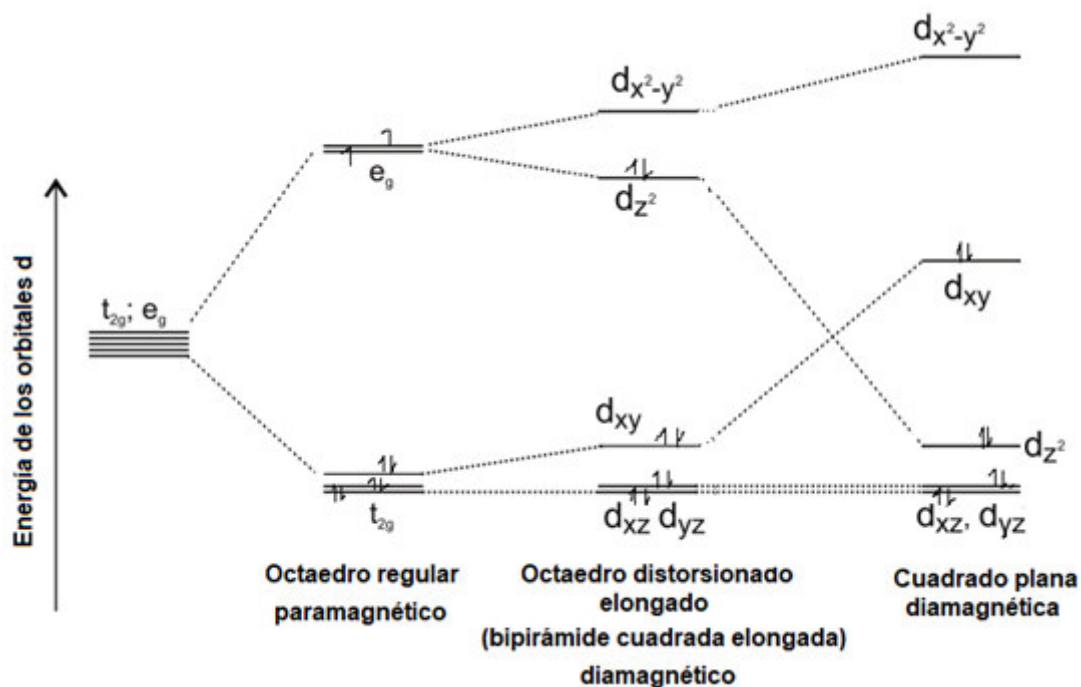
Según Cotton & Wilkinson (1999), pág. 635. En sus compuestos, los iones  $Zn^{II}$  tienen una configuración electrónica estable  $[Ar] 3d^{10}$ , esta configuración hace que su efecto polarizante sea isotrópico y que presente gran flexibilidad de coordinación. Como tal, sus complejos tienden a ser simétricos, forman a menudo en la coordinación 4, complejos tetraédricos. Los orbitales más bajos disponibles del  $Zn^{II}$  uno 4s y tres 4p se mezclan para convertirse en cuatro orbitales híbridos  $sp^3$  que apuntan hacia los vértices de un tetraedro y están ocupados por cada uno de los cuatro oxígenos del ligando. Generalmente los complejos de zinc son incoloros y diamagnéticos, lo cual dificulta su identificación y caracterización, Sin embargo, debido a la coloración que presenta el ligando de curcumina, el complejo de zinc obtenido presenta coloración.



### ✓ **Níquel**

El Ni<sup>II</sup> es el estado de oxidación más estable del níquel. Como tal, forma diferentes complejos con diferentes ligandos y adopta diferentes geometrías. Los planos cuadrados y los octaedros son los más comunes con 4 y 6 coordenadas, respectivamente. Esto se debe a una mayor energía de estabilización del campo cristalino (EECC), sobre todo en la geometría plano-cuadrada. Cotton y Wilkinson (1999).

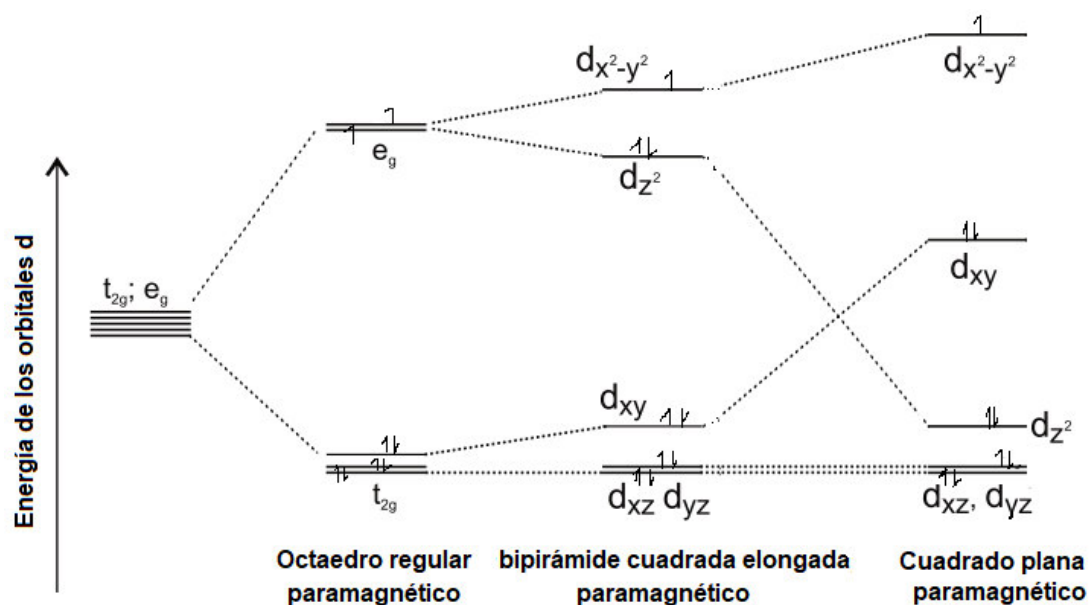
El níquel(II), presenta una estructura electrónica 3d<sup>8</sup>, con los 8 electrones dispuestos en dos niveles de energía ( $t_{2g}$ )<sup>6</sup> ( $e_g$ )<sup>2</sup>, las cuales se pueden desdoblar debido a las distorsiones (Jahn-Teller). De esta manera se explica el comportamiento paramagnético de los complejos octaédricos (O<sub>h</sub>) de níquel(II) y el comportamiento diamagnético de las distorsiones bipirámide cuadrada elongada (D<sub>4h</sub>) en los complejos de níquel(II) de coordinación 6. Asimismo, se explica la estructura diamagnética cuadrada plana (Esquema 1). Los complejos de níquel con estructura plano-cuadrada presentan colores rojizos, según Cotton y Wilkinson (1999).



Esquema 1. Desdoblamiento energético de los orbitales d<sup>8</sup> del níquel(II), según la Teoría del Campo Cristalino. Adaptado de Angulo-Cornejo & Beyer (2010).

## ✓ **Cobre**

Según Cotton & Wilkinson (1999), el ion  $\text{Cu}^{\text{II}}$  tiene una estructura electrónica  $3d^9$ , disponiendo esos 9 electrones en dos niveles  $(t_{2g})^6 (e_g)^3$ , que debido a las distorsiones de Jahn-Teller se desdoblan a su vez, siguiendo el Esquema 2.



Esquema 2. Desdoblamiento energético de los orbitales  $d^9$  del cobre(II) según, la Teoría del Campo Cristalino. Adaptado de Angulo-Cornejo & Beyer (2010).

Se podría considerar como una coordinación tetraédrica, pero con un tetraedro muy distorsionado, tanto que los cuatro ligandos estarían en el mismo plano. La distorsión se debe a dos efectos contrapuestos, el efecto de Jahn-Teller y un acoplamiento espín-orbital. El átomo de cobre central está coordinado por dos átomos de oxígeno de los grupos carbonilo y dos átomos de oxígeno que provienen de los grupos hidroxilo enólico de la curcumina, de esta manera se obtiene un plano de coordinación casi coplanares, lo que indica que el centro  $\text{Cu}^{\text{II}}$  adopta una configuración plana cuadrada.

El color del complejo depende de la distorsión, según Wang, Wei & Jiang (2014), indican que los complejos de cobre(II) con una estructura plana cuadrada, se caracterizan por presentar una coloración marrón oscura con tendencia al rojo.

## 2.2.7 Determinación de la composición de complejos.

### 2.2.7.1 Método (de Job) de las variaciones continuas

En el método de variación continua, las soluciones de cationes y ligandos de la misma concentración formal se mezclan en diferentes proporciones de volumen, pero el volumen total de cada mezcla es el mismo. Se mide la absorbancia de cada solución a la longitud de onda apropiada y se corrige para cada absorbancia de la mezcla cuando no haya ocurrido ninguna reacción. Skoog & West (1990).

La absorbancia corregida se puede representar gráficamente frente a la fracción volumen (que es igual a la fracción mol) de uno de los reactivos.

$$X_M = \frac{V_M}{V_M + V_L} = \text{Fracción molar ión metálico}$$

$$X_L = \frac{V_L}{V_M + V_L} = \text{Fracción molar del ligando}$$

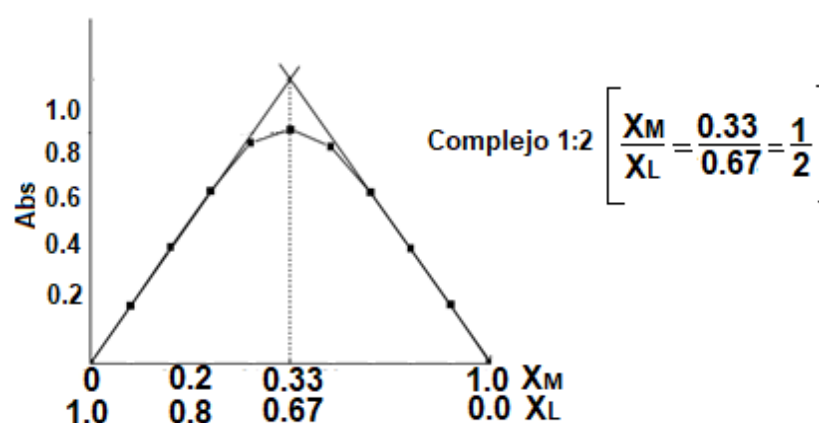


Figura 16. Representación gráfica de variación continua para complejo 1:2,  $ML_2$

La curvatura de la Figura 15 son las líneas experimentales que indican que no se ha terminado la reacción de formación de complejo.

### 2.2.8 Ensayo de actividad antibacteriana

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria grampositiva, este microorganismo origina infecciones nosocomiales y de origen comunitario que varían desde procesos relativamente menores de la piel y partes blandas hasta trastornos generalizados que pueden ser mortales.

Becerra, Cabrera & Solano (2016), señala que, debido a que el *Staphylococcus aureus* es una bacteria que se encuentra en gran cantidad en la flora bacteriana de una herida aguda o crónica y que ha estado tomando resistencia a varios fármacos, es de vital importancia dar a conocer nuevas alternativas que puedan combatir contra esta bacteria.

Según Becerra et al., (2016), la bacteria *Escherichia coli* (E. coli) reside en los intestinos de las personas y de los animales sanos. La mayoría de las variedades de *Escherichia coli* son inofensivas o causan diarrea leve. Puedes estar expuesto a la *Escherichia coli* proveniente de agua o de alimentos contaminados, sobre todo de los vegetales crudos y de la carne de res molida poco cocida. Sin embargo, algunas cepas, pueden causar cólicos abdominales intensos, diarrea con sangre y vómitos.

Arica et al. (2020), señala que la resistencia antimicrobiana que afecta a todos los individuos y poblaciones alrededor del mundo es un problema de salud en crecimiento y de gran complejidad. Este problema también afecta al Perú siendo unas de las causas relevantes el mal uso y abuso de los antibióticos, ya sea en el hogar, hospitales, comunidades, con los animales, en la agricultura que adicionan a las fuerzas del ambiente, a seleccionar y mantener cepas de bacterias resistentes.

## CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1 Reactivos

- Curcumina de Fluka.
- Acetato de cobre para síntesis Merck.
- Acetato de zinc para síntesis Merck.
- Cloruro de magnesio para síntesis ACS J. Baker.
- Cloruro de níquel hexahidratado para síntesis ACS J. Baker.
- Ácido Clorhídrico para análisis ACS Fermont.
- Hidróxido de sodio para análisis Merck.
- Metanol para análisis ACS Fermont
- Etanol absoluto para análisis ACS Fermont
- Agua destilada

### 3.2 Materiales

Se utilizaron materiales de vidrio pirex, abrazaderas, estufa, agitador magnético con calefacción y termómetro.

### 3.3 Equipos

- Espectrofotómetro 10S UV/Vis (Laboratorio de Físicoquímica - UNMSM)
- Espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity (Laboratorio de Química Inorgánica - UNMSM)
- Espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker (Universidad de Málaga España)
- Espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS (Universidad de Burgos España)
- Microanalizador elemental Orgánico Thermo Scientific Modelo FLASH 2000 (Universidad de Burgos España)
- Espectrómetro INA-X SPECS (Universidad de Málaga España)

### 3.4 Síntesis de los complejos metálicos de curcumina

#### ***Síntesis del complejo metálico de cobre***

En un vaso precipitado de 250 mL se agrega 3,6838 g (10 mmol) de curcumina, se disuelve en 50 mL de etanol en agitación constante a 30°C, luego a temperatura ambiente se agrega 5 mL de NaOH 0,1N para ajustar el pH de la solución de la curcumina que debe estar en el intervalo 7,5-9,5 y precipitar el complejo metálico de cobre y finalmente se agrega gota a gota 0,9082 g (5 mmol) de acetato de cobre disuelto en 20 mL de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra y se lava con agua y finalmente con etanol, el compuesto húmedo se seca a 70-80°C, obteniendo un polvo de color marrón rojizo.

#### ***Síntesis del complejo metálico de zinc***

En un vaso precipitado de 250 mL se agrega 3,6838 g (10 mmol) de curcumina, se disuelve en 50 mL de etanol en agitación constante a 30°C, luego a temperatura ambiente se agrega 5 mL de NaOH 0,1N para ajustar el pH de la solución de la curcumina debe estar en el intervalo 7,5 -9,5 y precipitar el complejo metálico de zinc y finalmente se agrega gota a gota 0,9174 g (5 mmol) de acetato de zinc disuelto en 20 mL de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra y se lava con agua y finalmente con etanol, el compuesto húmedo se seca a 70-80°C, obteniendo un polvo de color naranja rojizo.

#### ***Síntesis del complejo metálico de níquel***

En un vaso precipitado de 250 mL se agrega 3,6838 g (10 mmol) de curcumina, se disuelve en 50 mL de etanol en agitación constante a 30°C, luego a temperatura ambiente se agrega 5 mL de NaOH 0.1N para ajustar el pH de la solución de la curcumina debe estar en el intervalo 7,5-9,5 y precipitar el complejo metálico de níquel y finalmente se agrega gota a gota 1,1885 g (5 mmol) de cloruro de níquel disuelto en 20 mL de etanol. La mezcla se agita a

temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra y se lava con agua y finalmente con etanol, el compuesto húmedo se seca a 70-80°C, obteniendo un polvo de color rojizo.

### ***Síntesis del complejo metálico de magnesio***

En un vaso precipitado de 250 mL se agrega 3,6838 g (10 mmol) de curcumina, se disuelve en 50 mL de etanol en agitación constante a 30°C, luego a temperatura ambiente se agrega 5 mL de NaOH 0.1N para ajustar el pH de la solución de la curcumina debe estar en el intervalo 7,5-9,5 y precipitar el complejo metálico de magnesio y finalmente se agrega gota a gota 0,4761 g (5 mmol) de cloruro de magnesio disuelto en 20 mL de etanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra y se lava con agua y finalmente con etanol, el compuesto húmedo se seca a 70-80°C, obteniendo un polvo de color rojo intenso.

## **3.5 Determinación de la relación estequiométrica metal-ligando por el método de Job**

### **3.5.1 Determinación del máximo de absorción de la Curcumina**

En dos fioles de 50 mL se preparan  $2,09 \times 10^{-4}$  M de curcumina disuelta en etanol y DMSO respectivamente, a las que se le agrego 5 mL de NaOH 0,1N para evaluar los máximos de absorción de estas soluciones, se realiza un barrido entre 400-800 nm.

### **3.5.2 Determinación del máximo de absorción de los complejos**

En 4 fioles de 25 mL se preparan soluciones de las sales metálicas (acetato de cobre, acetato de zinc, cloruro de magnesio y cloruro de níquel) de concentración  $3,91 \times 10^{-5}$  M disueltas en etanol con 5 mL de NaOH 0,1N. Luego se evalúan los espectros entre 400-800 nm y se determinan los máximos de absorción de los complejos en disolución.

### 3.5.3 Relación metal- ligando por el método de Job

Para determinar la estequiometría del complejo se utilizó el método de las variaciones continuas o método de Job (Angilici, 1979, pág. 125), consiste en preparar 50 mL de una solución de curcumina  $3,91 \times 10^{-5}$  M en etanol más 5 mL de NaOH 0,1N, y 50 mL de una solución  $3,91 \times 10^{-5}$  M de la sal del metal disuelta en etanol, de cada una de estas soluciones se extraen diferentes volúmenes (alícuotas) para preparar 8 soluciones de 25 mL cada una, manteniendo la concentración total del ligando más el metal constante, mientras se varía la relación molar de uno respecto del otro.

Para tal fin se coloca en cada una de las 8 fioles de 25 mL los siguientes volúmenes (en mL) de disolución de curcumina-NaOH: 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10 a los cuales se les agregó siguiendo el mismo orden los siguientes volúmenes del correspondiente ion metálico con el que se forma el complejo según sea el caso (cobre(II), níquel(II), zinc(II) o magnesio(II)): 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0 mL, de manera tal que el volumen total del ligando más el ion metálico siempre sea 10 mL.

El método de las variaciones continuas (Angelici, 1979), nos permite determinar la relación estequiométrica metal: ligando en el complejo preparado, de acuerdo con el procedimiento: Determinación de la relación metal ligando por el método de Job.

La reacción de formación del complejo es:  $M + nL \rightleftharpoons ML_n$ , donde M: cobre(II), zinc(II), magnesio(II), níquel(II), L es el ligando (L: curcumina). Para aplicar el método de las variaciones continuas se prepararon una serie de soluciones manteniendo constante la concentración total del ligando más el ion metálico: ( $C_T = C_M + C_L = \text{constante}$ ) mientras se varía la fracción molar del ligando ( $X_L = C_L / C_T$ ) entre 0 y 1, según propone Angelice (1979).

### 3.6 Análisis computacional del ligando

Ayers, Morrison & Roy (2002) señalan que se debe utilizar la función de Fukui para determinar dónde es más alta la probabilidad de reacción. Las funciones de Fukui se calculan a partir de las cargas de Hirshfeld que se han utilizado



con éxito para describir la estructura optimizada y el uso de estas funciones condensadas, de funciones de base difusa 6-31G++(d,p) usando el funcional híbrido de correlación e intercambio B3LYP.

### **3.6.1 Descriptores de reactividad**

La Teoría del Funcional de Densidad (DFT) permite calcular los descriptores químicos de reactividad, los cuales se clasifican en descriptores globales como la dureza y la blandura, así como en descriptores de reactividad local como las funciones de Fukui y la blandura local. Los descriptores tienen el objetivo de racionalizar la reactividad proporcionando información acerca de los sitios selectivos de reactividad en sistemas moleculares (Parr & Yang, 1989). La dureza global es un descriptor de reactividad que permite determinar qué tan resistente es una molécula a la redistribución de electrones y a la transferencia de carga (Pearson 1993). La dureza global se calcula mediante la diferencia entre la energía de ionización (EI) y la afinidad electrónica (AE). (Parr & Pearson, 1983)

## **3.7 Análisis de enfrentamiento microbiano**

Las actividades antibacterianas in vitro de la curcumina y sus complejos de magnesio, zinc, y cobre, fueron estudiados por el método Kirby-Bauer o método de difusión en Agar (Bauer et al., 1966) (no se trabajó con níquel por su baja solubilidad en el solvente utilizado). Las cepas elegidas fueron las *Escherichia coli* G (-) con cepa tipo ATCC 25922, y *Staphylococcus aureus* G (+) con cepa tipo ATCC 25923.

### **3.7.1 Resumen del método de prueba y parámetros importantes**

Las actividades antibacterianas in vitro de la curcumina y sus complejos se estudiaron utilizando el método de difusión en Agar. (Bauer et al., 1966)

- **Preparación del Inóculo**

Las cepas elegidas fueron las *Escherichia coli* pertenecen a cepas G (-), y *Staphylococcus aureus* G (+). Se prepararon pequeños trozos circulares de papel de filtro de 6 mm de diámetro para rodajas bacteriostáticas.



*Figura 17. Descongelamiento de las cepas bacterianas Staphylococcus aureus, Escherichia coli a temperatura ambiente. Velasco & Navarro (2013).*

La curcumina y sus complejos fueron disueltas ó en 10 ml de DMSO (1%) para obtener concentraciones de  $1 \times 10^8$  UFC/mL. (UFC: estándares de McFarland) Se tomaron 0.5 mL de las muestras homogenizadas y se impregnó cada disco con la concentración al 100%, 75%, 50% y 25% de curcumina y sus complejos durante 24 h, tal como propone Becerra et al., (2016)

- **Cultivo Bacteriano**

*Difusión en agar*

Se sumergió un hisopo estéril en un inóculo estandarizado a escala 0,5 de McFarland y se sembró en agar en tiras paralelas y compactas, cubriendo toda la superficie del agar, repitiéndose el mismo proceso para las demás placas. Se giró 60° y se dejó secar durante 5 minutos antes de insertar los discos. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)



Figura 18. Difusión en agar. Velasco & Navarro (2013).



Figura 19. Ubicación de los discos en la placa de agar. Velasco & Navarro (2013).

Los discos se colocaron en la placa de agar (Figura 19) utilizando pinzas anatómicas estériles a una distancia de 15 mm del borde de la placa, ejerciendo una suave presión para que el agar se adhiriera. Sobre cada composición se colocaron tres discos impregnados con curcumina y sus complejos. Se incubaron invertidas a 37°C en grupos de no más de cinco placas durante 24 h. La prueba de sensibilidad se leyó con una tira de medición. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM).

## CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### 4.1. Discusión de resultados del ligando curcumina.

#### 4.1.1 Determinación del máximo de absorción de la Curcumina con NaOH 0.1N

El espectro UV-visible de la curcumina sódica en disolución de DMSO obtenido en el rango de 250-600 nm (Figura 20) presenta un máximo de absorción de 475 nm en la región visible y otro máximo de absorción de menor intensidad a 262 nm en la región ultravioleta. El espectro de la curcumina en etanol presenta una banda intensa a 486 nm señal muy similar a la que propone Angulo-Cornejo (1986) y otra menos intensa a 268 nm. Estas longitudes de onda indican que se produce la transición electrónica, de tipo  $\pi$ - $\pi^*$  y  $n$ - $\pi^*$ , dado que existe una interacción electrostática entre el solvente y los cromóforos polares en la molécula de curcumina. Tal como indica (Zebib et al., 2010).

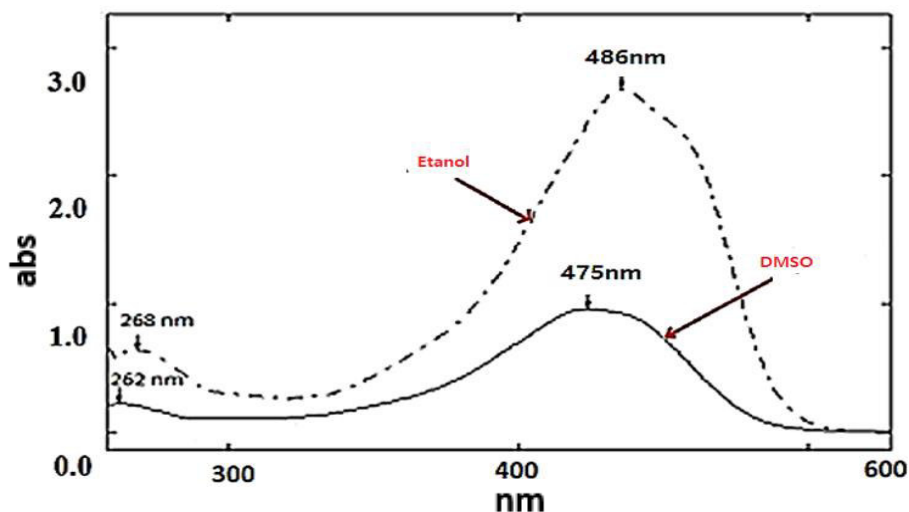


Figura 20. Determinación del máximo de absorción en el espectro de absorción UV-Visible de la curcumina en etanol (líneas entre cortadas) y DMSO (línea continua). Espectro obtenido utilizando un espectrofotómetro UV-Visible 10S UV/Vis

Las bandas de absorción débil que se observa en el espectro a 262 nm (en DMSO) y 268 nm (en etanol) se deben a las transiciones  $n$ - $\pi^*$ , del par de electrones del oxígeno combinados con los orbitales p del carbono. Las

bandas de absorción intensas en el espectro a 475 nm (en DMSO-NaOH) y 486 nm (en etanol-NaOH) se deben a las transiciones  $\pi\text{-}\pi^*$  que se forman entre el enlace que se da entre el carbono y el oxígeno, tal como lo señala Zebib et al., (2010).

#### 4.1.2. Discusión de espectro FT-IR del ligando curcumina

El espectro infrarrojo de la curcumina muestra la presencia de bandas a grupos funcionales característicos de la curcumina que han sido reportadas por otros autores, Angulo-Cornejo (1986); Zebib et al., (2010). En la Figura 21 se observan dos señales de estiramiento, una señal aguda a  $3511\text{ cm}^{-1}$  atribuido al grupo hidroxilo del fenol y otra señal más ancha a  $3401\text{ cm}^{-1}$ , atribuido a la forma enólica (R-OH) de la curcumina. Las bandas de baja intensidad observadas en el IR espectro a  $3079\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  se asignan al aromático (C-H).

A  $1628\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda de gran intensidad asignada a la vibración del enlace carbonilo (C=O), acompañada de una banda a  $1600\text{ cm}^{-1}$  de menor intensidad debido a la prevalencia de la forma tautomérica enólica (C=C) del compuesto de curcumina, señales que son muy similares a las que propone Angulo-Cornejo (1986)

También se observa una señal de estiramiento a  $1510\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia del grupo (C = C). En la huella dactilar del IR se puede observar un grupo aromático trisustituido (2 bandas alrededor de  $810$  y  $860\text{ cm}^{-1}$ ) según lo reporta también Angulo-Cornejo(1986).

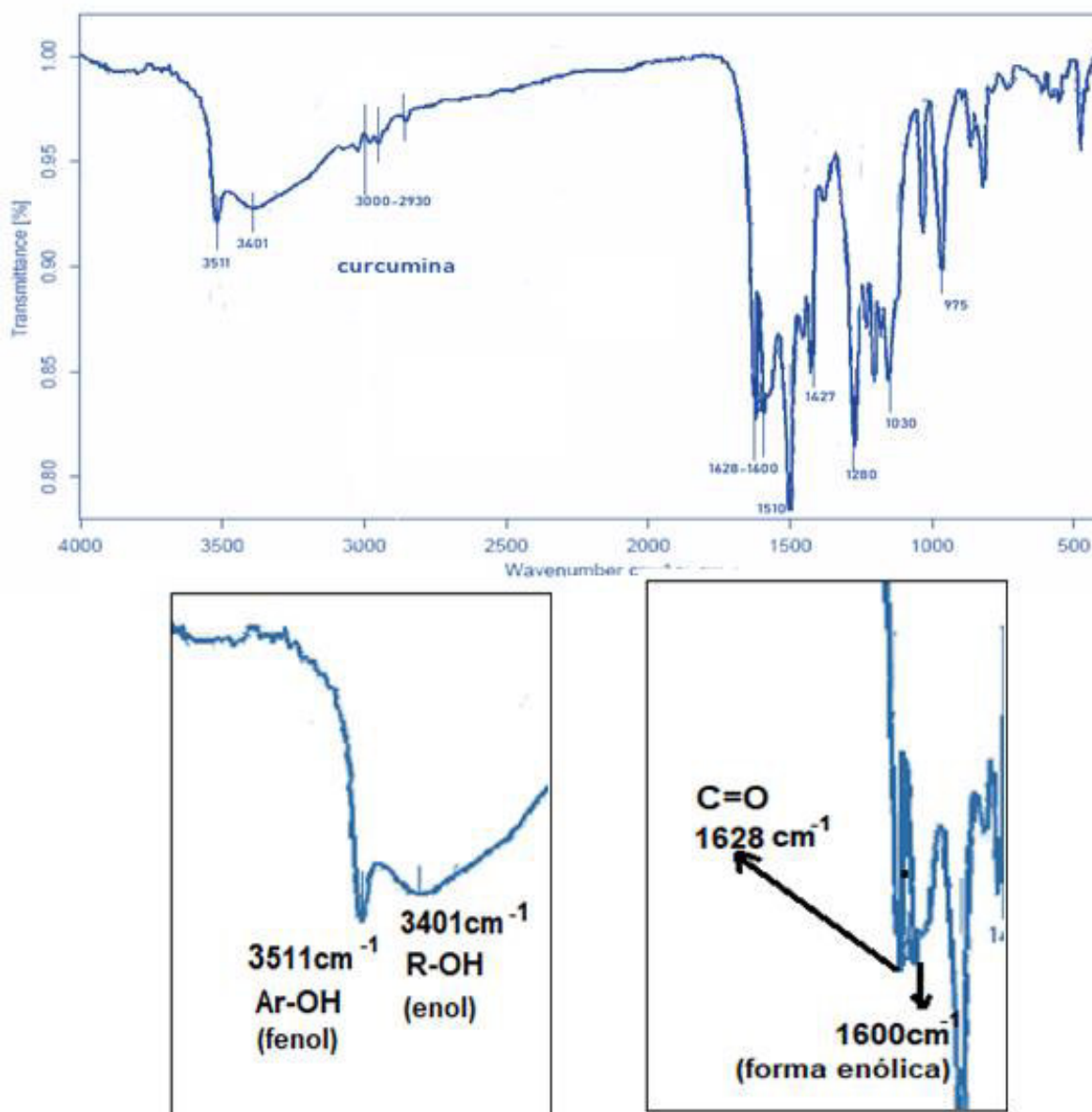


Figura 21. Asignación de las señales entre 3511 y 3401  $\text{cm}^{-1}$  para región del grupo (OH) fenol y enol respectivamente, en el espectro infrarrojo de la curcumina obtenido utilizando la técnica de la pastilla (KBr). Espectro obtenido utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity.

#### 4.1.3 Discusión de espectro de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN, $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, HMQC Y DEPT135) del ligando de curcumina

La diferencia significativa entre la forma ceto y enólica que presenta la curcumina radica en la hibridación del carbono que se encuentra en la posición H:1, que puede ser el metileno o metino (Figura 22). La espectroscopia de RMN es claramente el método de elección a utilizar para hacer tales distinciones estructurales según lo señalan Roughley & Whiting (1973).

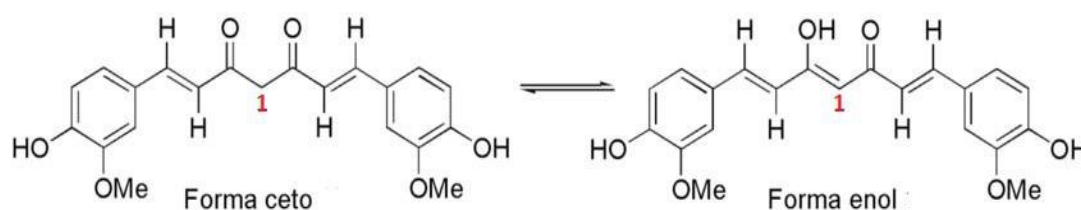


Figura 22. Tautomería ceto enólica de la curcumina

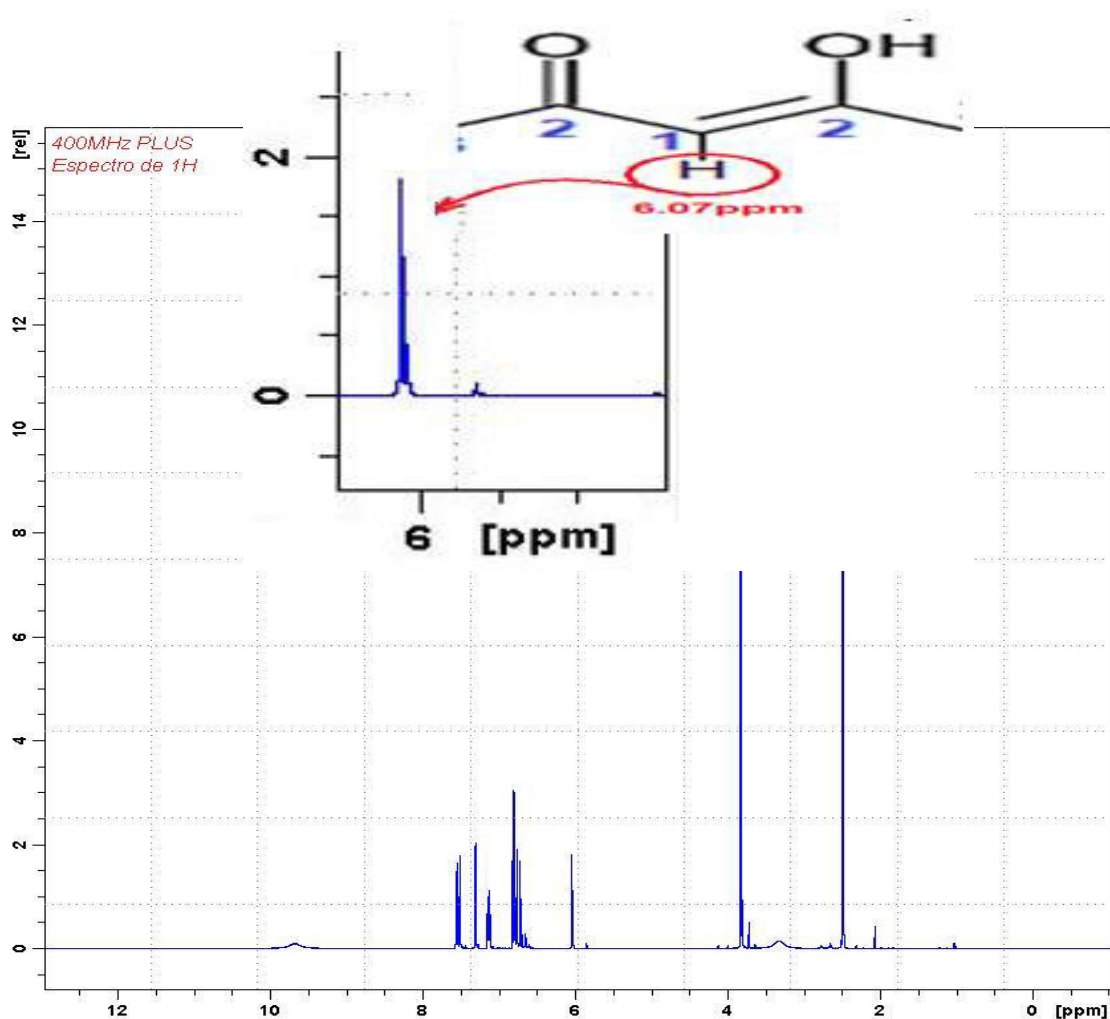
Al analizar el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la curcumina en DMSO- $d_6$  se determinó que este compuesto existe completamente como forma enólica en este disolvente.

En la Figura 23 se observa un fragmento del espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la curcumina, en la cual se observa una señal singlete a 6,07ppm, lo que confirmaría la presencia del protón H-1 de metino en forma enólica.

La señal asignada como el protón de metino, está respaldada por el espectro COSY (Figura 27), como una señal única, no se observa que tenga carbonos con hidrógenos adyacentes y en el espectro DEPT-135 (Figura 31) solo se observa una única señal (CH) a 100,9ppm, por lo tanto, esta señal corresponde al hidrogeno del doble enlace de la forma enólica.

La asignación del protón de metino también se confirma en estudios realizados por Payton, Sandusky & Alworth (2007), estos autores analizaron los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y DEPT-135 de la curcumina para diferenciar el protón

H:1 de la forma ceto-enol que presenta la curcumina, se identificó al hidrógeno cetónico como una única señal a (H:3,8 ppm, C: 58 ppm), y otra única señal a (H: 5,9 ppm, C:100 ppm) que pertenece al hidrógeno enólico.



*Figura 23. Asignación del desplazamiento químico del protón de metino, en el espectro ampliado <sup>1</sup>H-RMN de la curcumina en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker*

En la Figura 24 se observa una señal (singlete) a 15,5 ppm, que corresponde a la señal del protón enólico, debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo C=O de la curcumina y el hidrógeno del O-H. esta señal es bastante similar a 16,3 ppm calculada por Jiang et al., (2011)



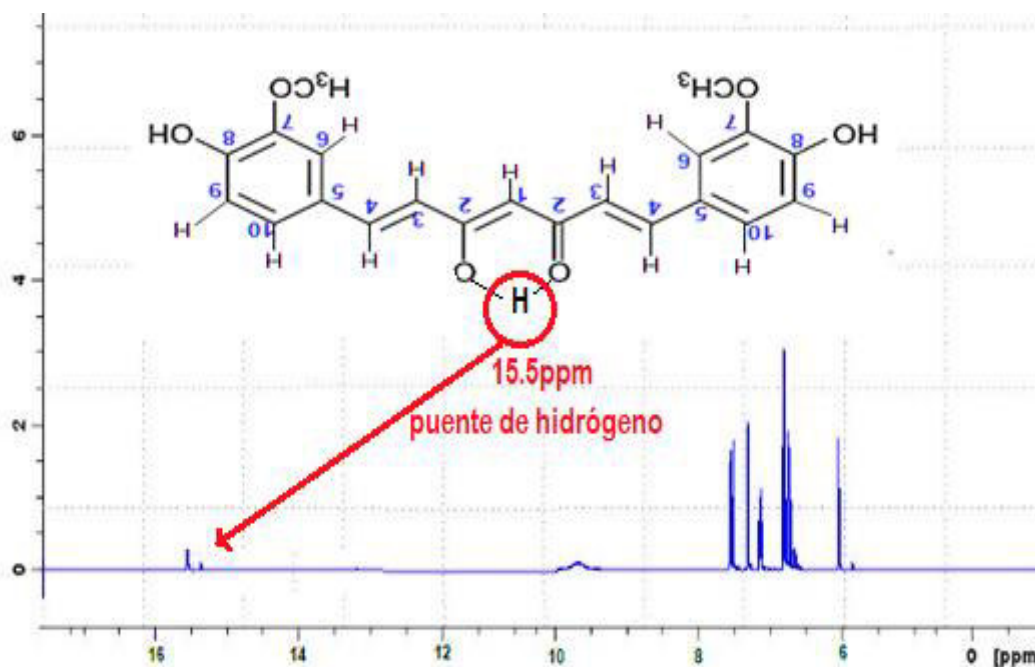


Figura 24. Asignación del desplazamiento químico a 15,5 ppm que corresponde a la presencia de puente de hidrógeno intramolecular en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la curcumina en DMSO- $d_6$ , utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

Los protones olefinicos H-4 y H-3, adyacentes al anillo aromático están acoplados y aparecen como dobletes desprotegidos por la presencia de C=C a (7,53 ppm) y (6,74 ppm), respectivamente tal como lo indica Solano. (2015).

Las asignaciones de los picos están respaldadas por el espectro COSY (Figura 27) que demuestra que la señal doblete del H-3;(6,74 ppm) esta correlacionado con otra señal doblete que pertenece al H-4(7,53 ppm) corresponden a hidrógenos vecinos olefinicos.

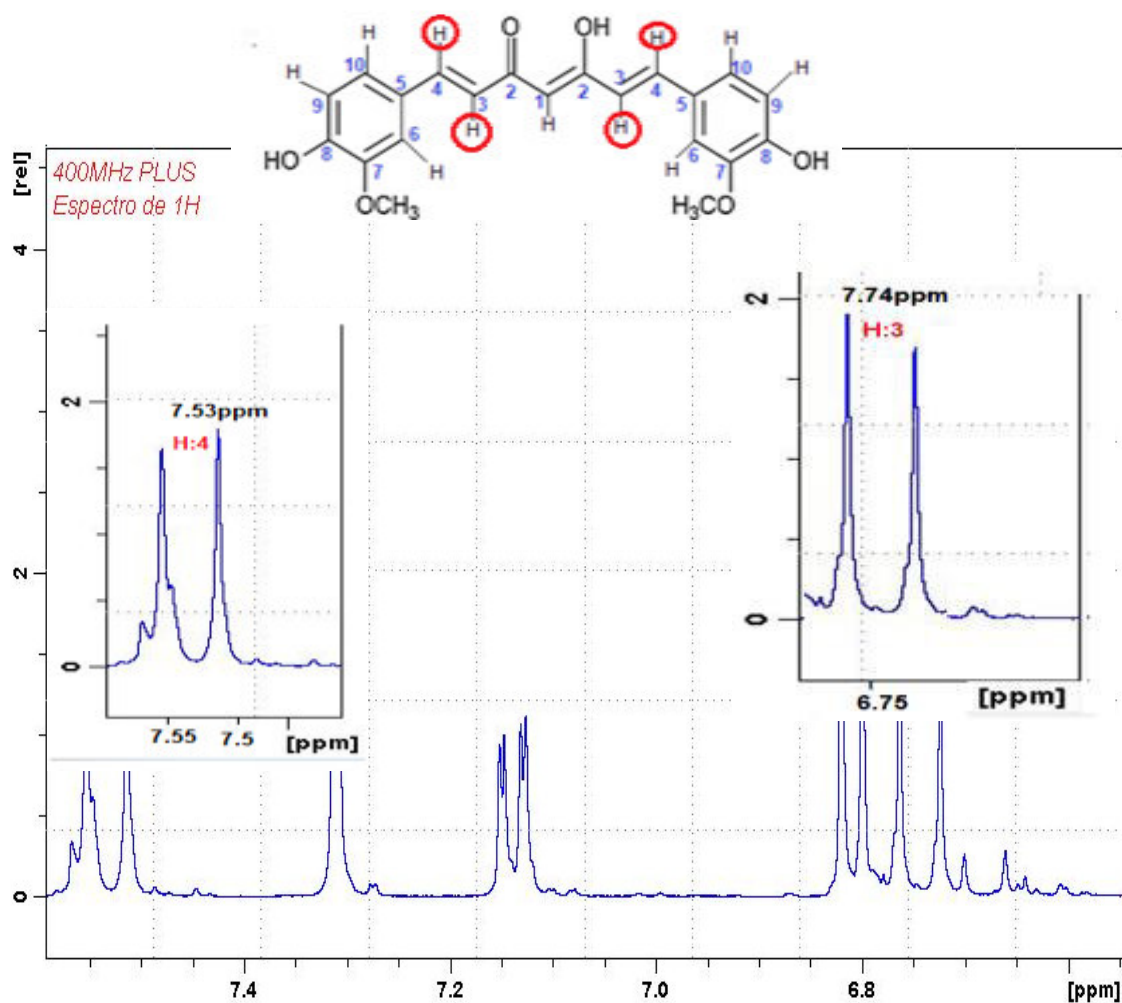


Figura 25. Asignación del desplazamiento químico de los protones olefínicos en el espectro ampliado  $^1\text{H}$ -RMN de la curcumina en DMSO- $d_6$ , utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

La señal asignada al protón H-10 (7,13 ppm) está acoplada al protón H-9 (6,82 ppm) y son observadas como señales dobletes, mientras que la señal a 7,32 ppm corresponde al protón singlete H-6, estas señales son similares a las encontradas en el trabajo de Solano (2013), donde se confirma que los hidrógenos H-10, H-9 y H-6 pertenecen al anillo aromático (Figura 26)

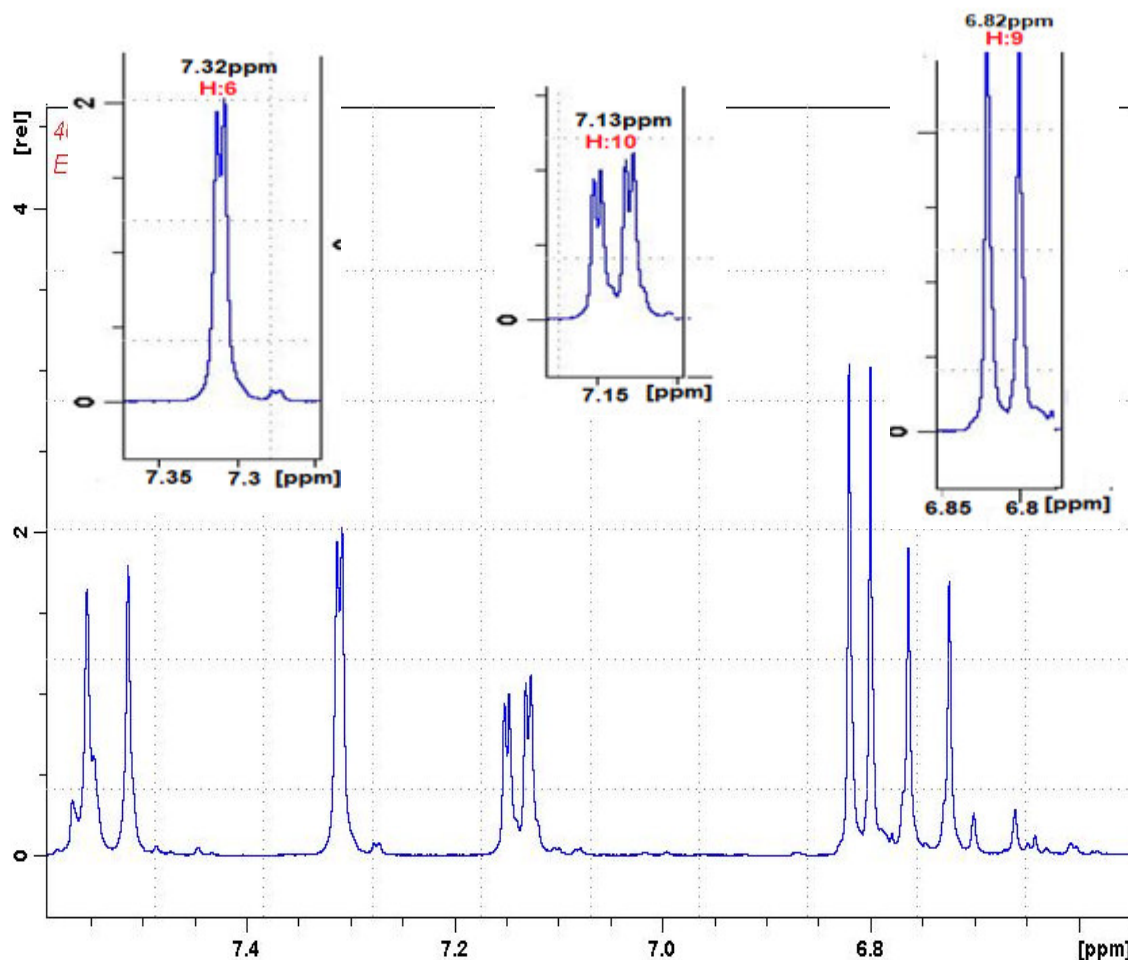


Figura 26. Asignación del desplazamiento químico de los protones aromáticos en el espectro ampliado  $^1\text{H}$ -RMN de la curcumina en DMSO- $d_6$ , utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

El espectro COSY (Figura 27), confirma que efectivamente que los protones H-9 (6,82 ppm) y H-10 (7,13 ppm) son dobletes acoplados y pertenecen a protones vecinales del anillo aromático de la curcumina.

El H-6 (7,32 ppm) presenta una sola señal y no tiene hidrógenos vecinales. En este espectro COSY también podemos confirmar el acoplamiento del protón H-3 (6,74 ppm doblete) y H-4 (7,53 ppm, doblete)

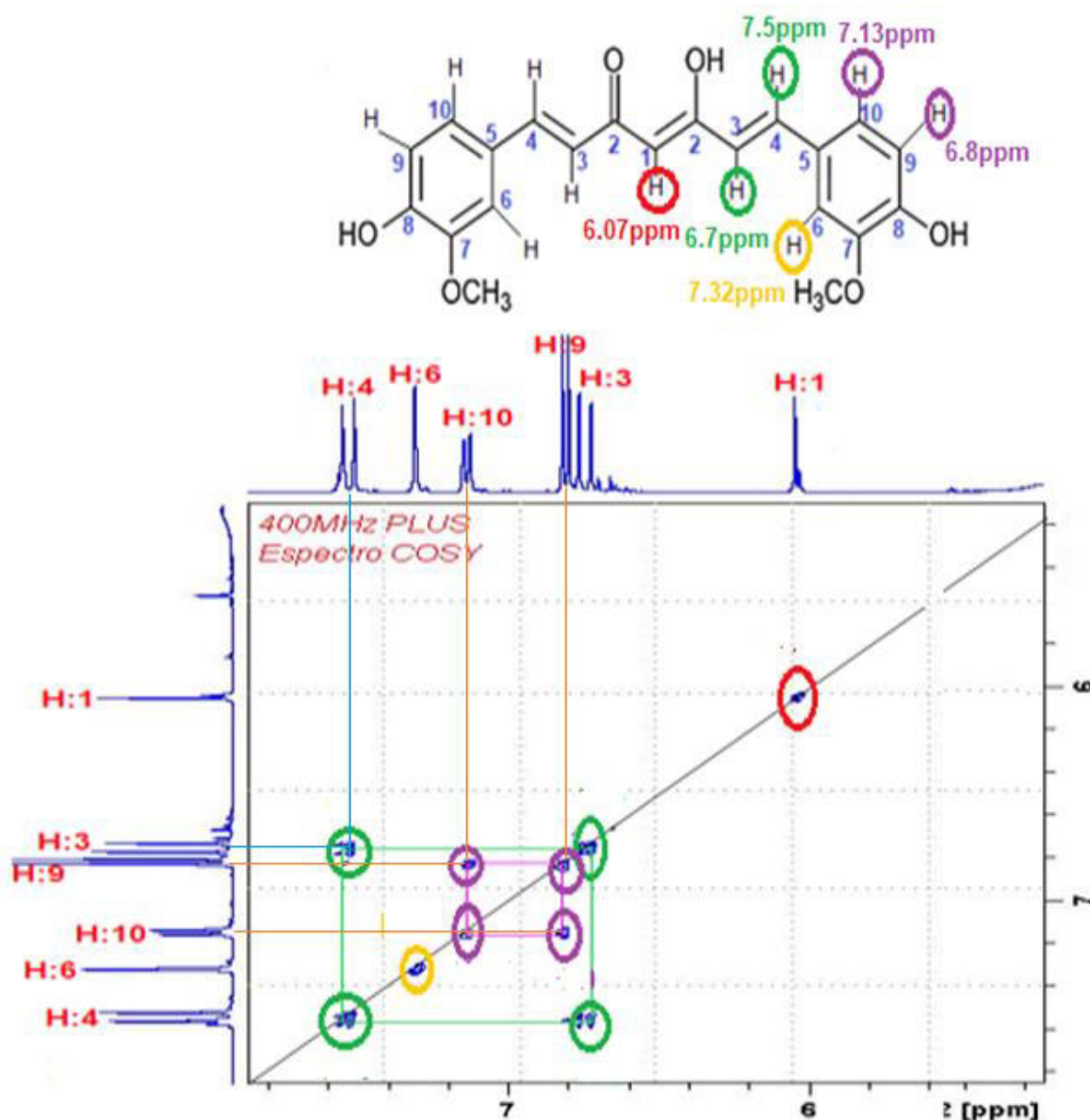


Figura 27. Espectro COSY de la curcumina que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H-3 y H-4. en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

Payton et al., (2007), afirma que la tautomería ceto-enol que presenta la curcumina, se puede diferenciar mediante las señales de <sup>13</sup>C-RMN, para la forma cetónica se observan a 203 ppm y enólica a 191 ppm. En la Figura 28. el espectro <sup>13</sup>C -RMN muestra las señales a 183,4 ppm y 159,8 ppm que corresponden a los grupos (C=O), (C-OH) respectivamente, lo que demuestra que predomina la forma enólica.

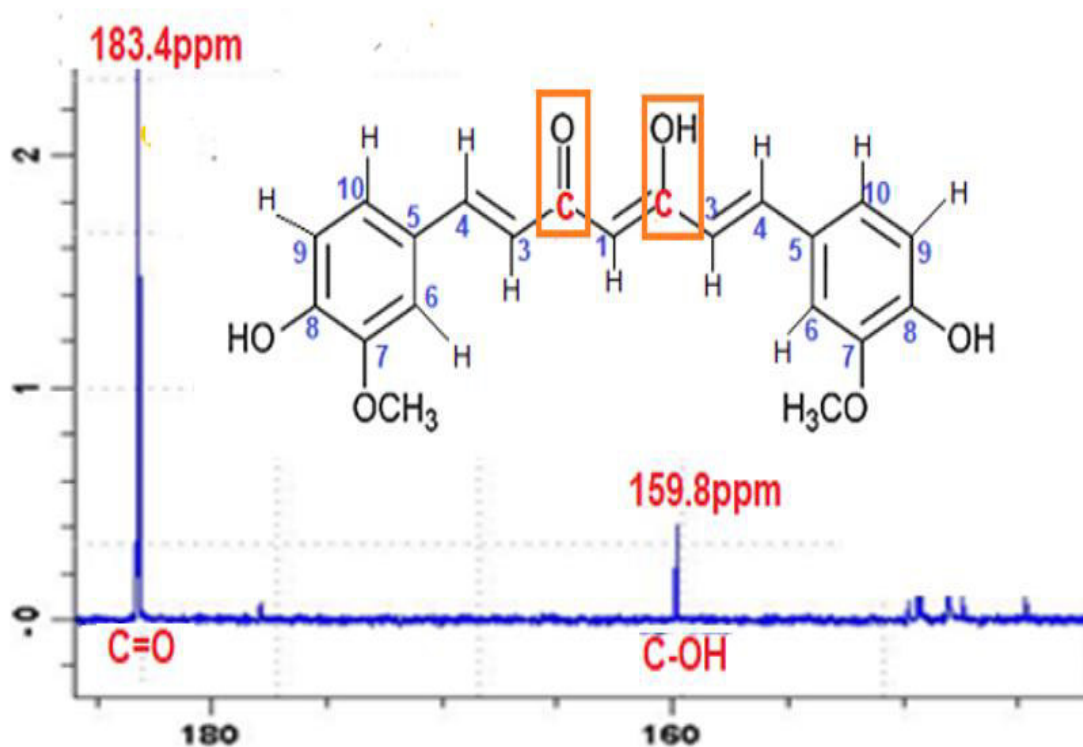


Figura 28. Asignación del desplazamiento químico de los grupos carbonilo (C=O) y (C-OH) de la curcumina enólica en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN en DMSO deuterado.

En la Figura 29, La asignación del desplazamiento químico de C-1 del metino se observó a 100,9 ppm, esta afirmación se confirma porque este carbón está unido al protón H-1 (6,07 ppm) en el espectro HMQC (Figura 30), además en el espectro DEPT135 (Figura 31) el C-1 corresponde a un CH que confirma la presencia de la forma enólica de la curcumina.

En el espectro HMQC (Figura 30) se observó que las señales C-4 (140,9 ppm) y C-4' (131,1 ppm) están unidas a dos protones H4 y H-4' que aparecen ambas a 7,5 ppm como un doblete, mientras que los carbonos C-3 y C-3' aparecen como una única señal a 121,3 ppm y que están acopladas a dos protones dobles a 6,7 ppm. En este espectro también se observa la presencia de los carbonos C-10 (123,3 ppm) unido al protón H-10 (7,13 ppm) y C-9 (115,9 ppm) unido al protón H-9 (6,8 ppm); mientras que el carbono C-6 (111,5 ppm) unido al protón H-6 (7,32 ppm).

Las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-8 (149,5 ppm), C-7 (148,3 ppm) y C-5 (126,5 ppm), así como el Carbono correspondiente al al grupo metoxi (55,9 ppm) son similares a las propuestas por Unterhalt, (1980).

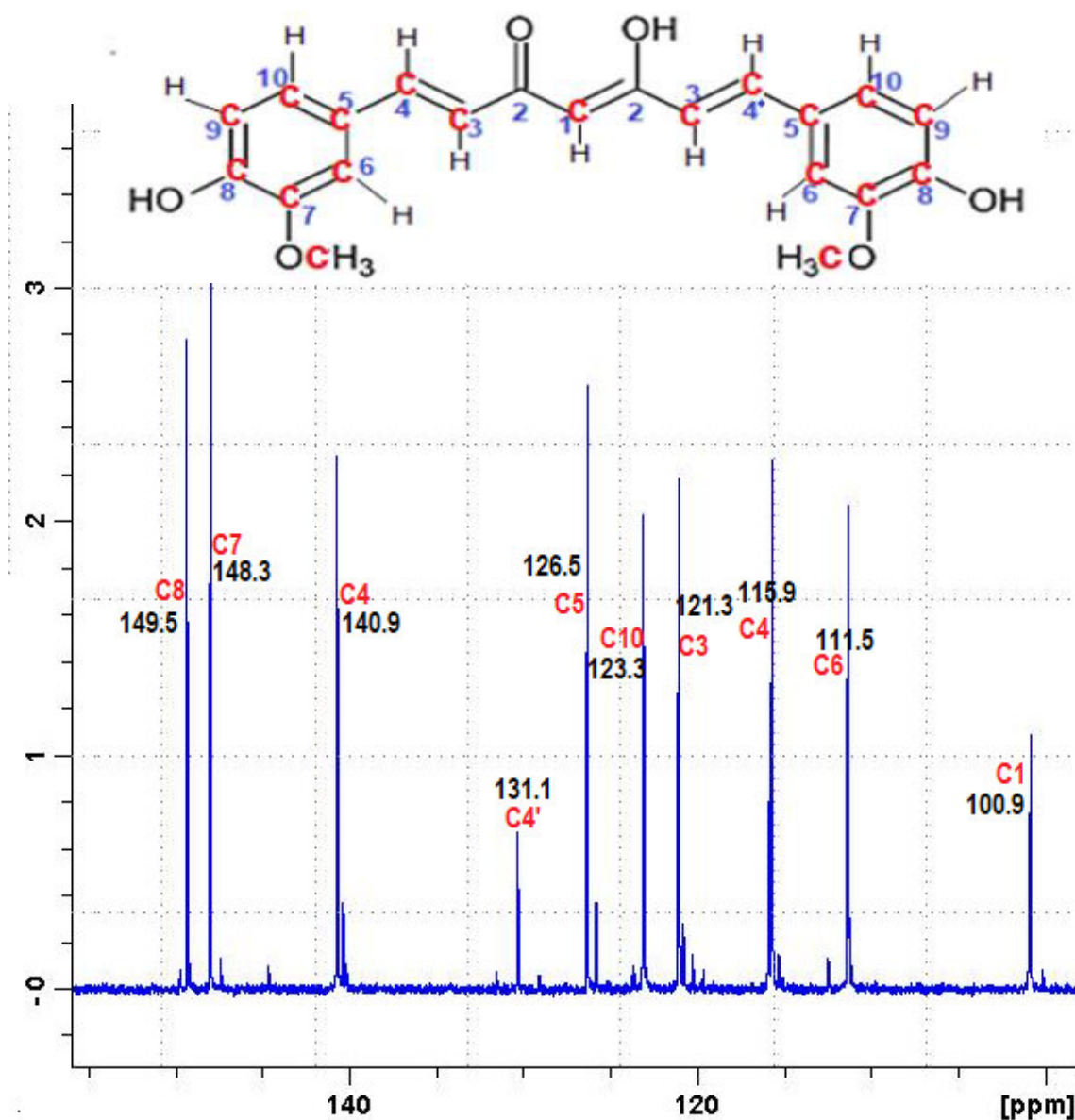


Figura 29. Posición y desplazamiento de los carbonos de la curcumina en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN. En DMSO- $d_6$ , utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

Estos picos asignados también son respaldados mediante el análisis del espectro HMQC (Figura 28) las señales dobletes CH que pertenecen al grupo



olefínico se correlacionan a 6,7 ppm/121,3 ppm y 7,5 ppm/140,9 ppm y 7,5 ppm/131,1 ppm, los CH aromáticos con señales dobles se correlacionan a 6,8 ppm/115,9 ppm y 7,13 ppm/123,3 ppm, la señal singlete (7,32 ppm) esta correlacionada con (111,5 ppm) que corresponde al CH aromático.

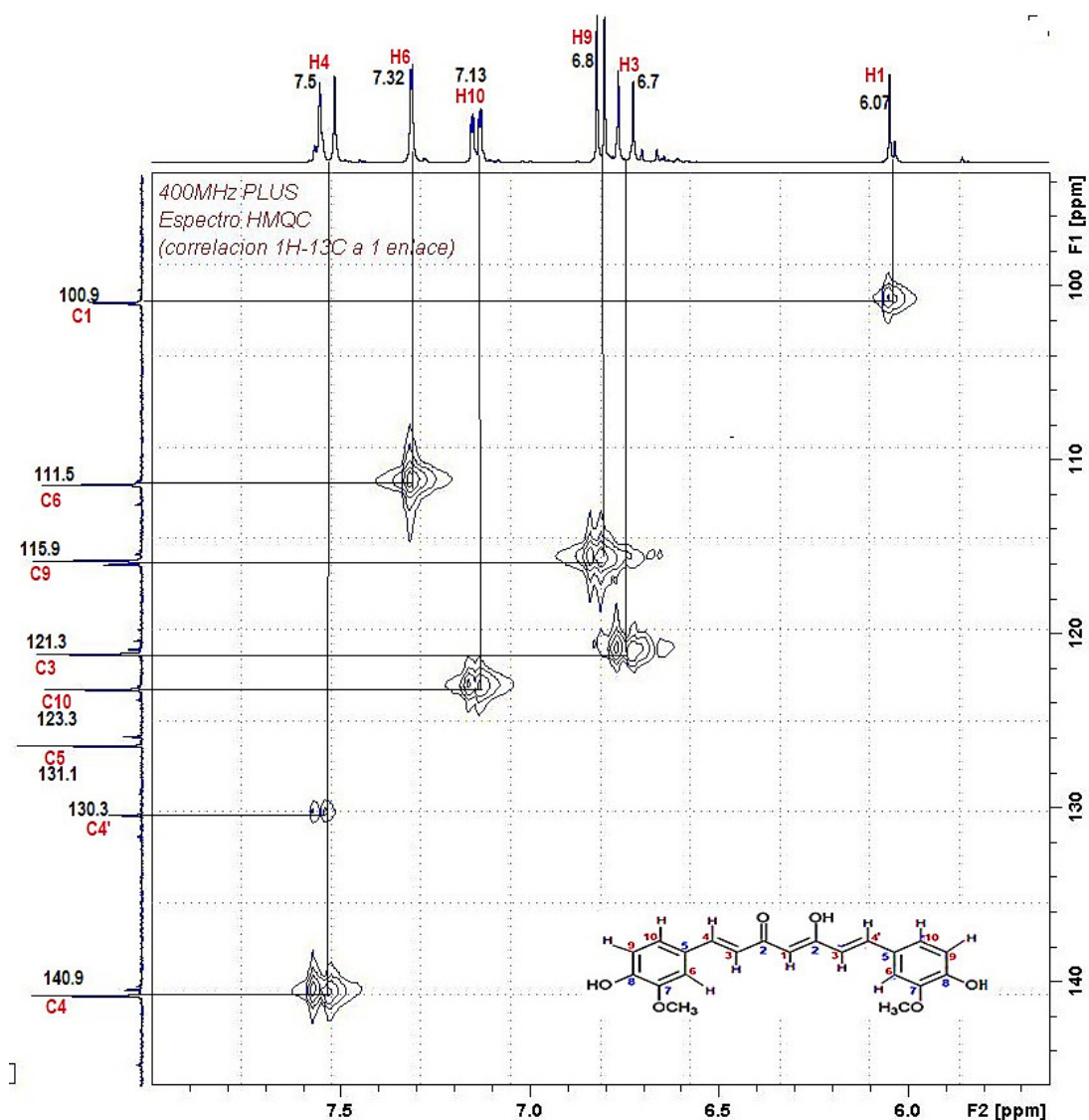


Figura 30. Asignación de los principales desplazamientos químicos de la curcumina, obtenido del espectro HMQC en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

El espectro DEPT-135 (Figura 31) muestra solamente las señales  $^{13}\text{C}$  hidrogenados, singletes CH y  $\text{CH}_3$ , por lo tanto, no presenta señales  $\text{CH}_2$  lo que ratifica que la curcumina está en su forma enólica.

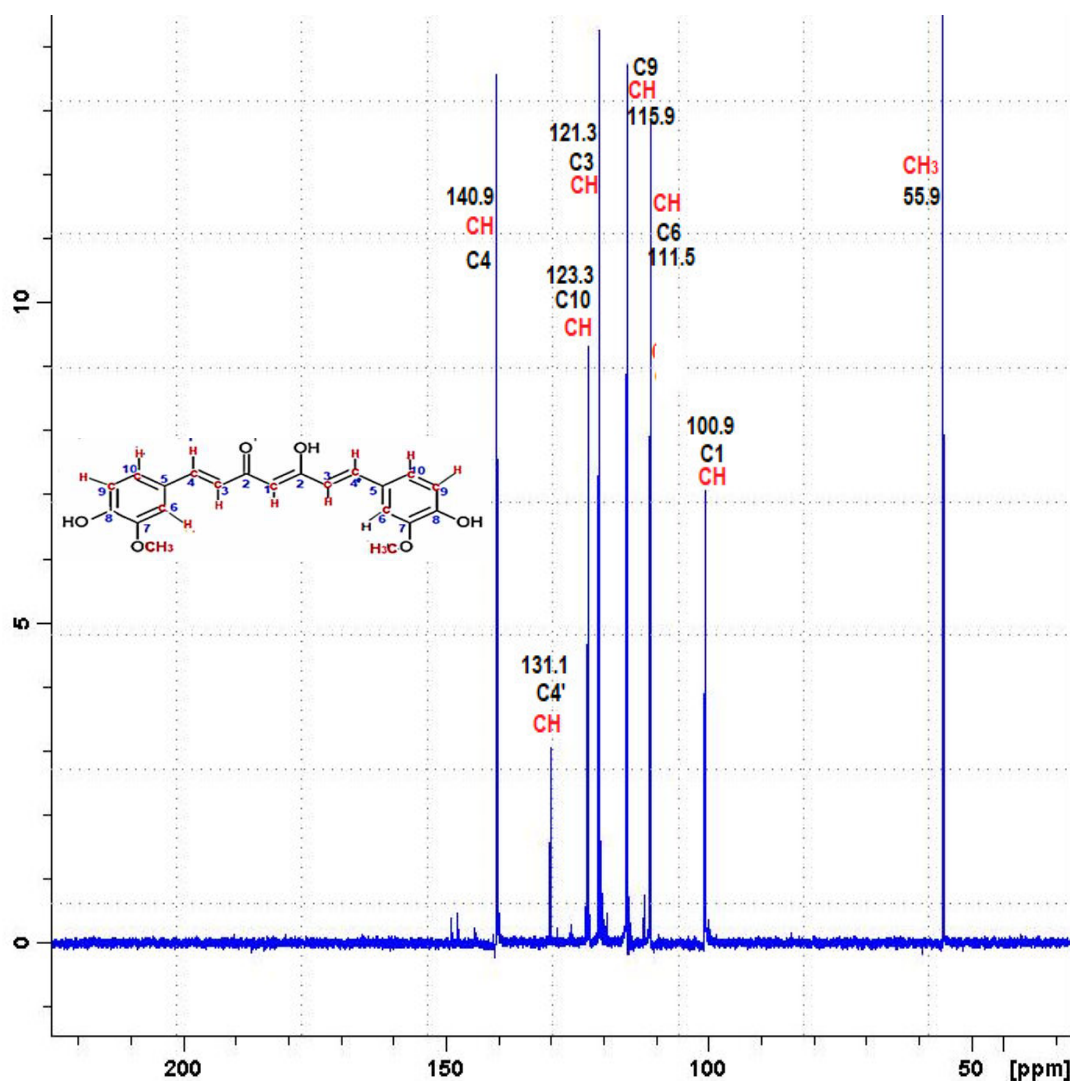


Figura 31. Espectro DEPT-135 de la curcumina en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

#### 4.1.4 Espectrometría de masas de la curcumina

En el espectro de masas de la curcumina (Figura 32), se logró identificar cinco fragmentos, basándose en una comparación de sus pesos moleculares y los fragmentos MS/MS, con los publicados en la literatura para compuestos aislados de la curcumina según Shin-ichi et al., (2013); Ostrowski et al., (2013)



El análisis realizado por espectrometría de masas muestra fragmentos a 369,1342 para  $[M]^+$ , 339,1231  $[M-31+2H]^+$ , 245,2113  $[M-123]^+$ , 177,9401  $[M-192]^+$ , 123,1252  $[M-245]^+$ , estos picos confirman el peso molecular de la curcumina para la elucidación de su estructura. Una aproximación al mecanismo de la fragmentación de la curcumina se muestra en el esquema 3.

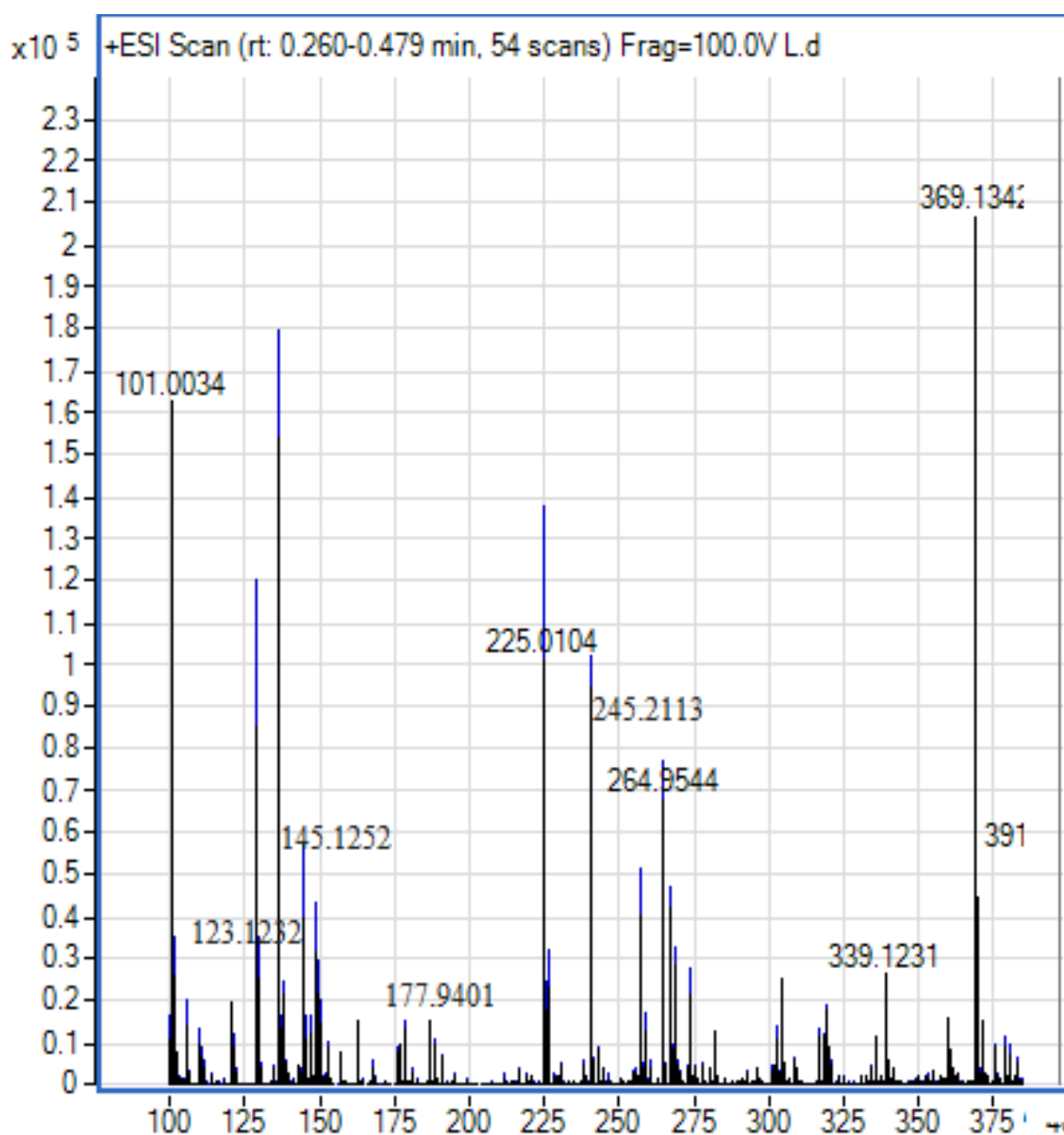
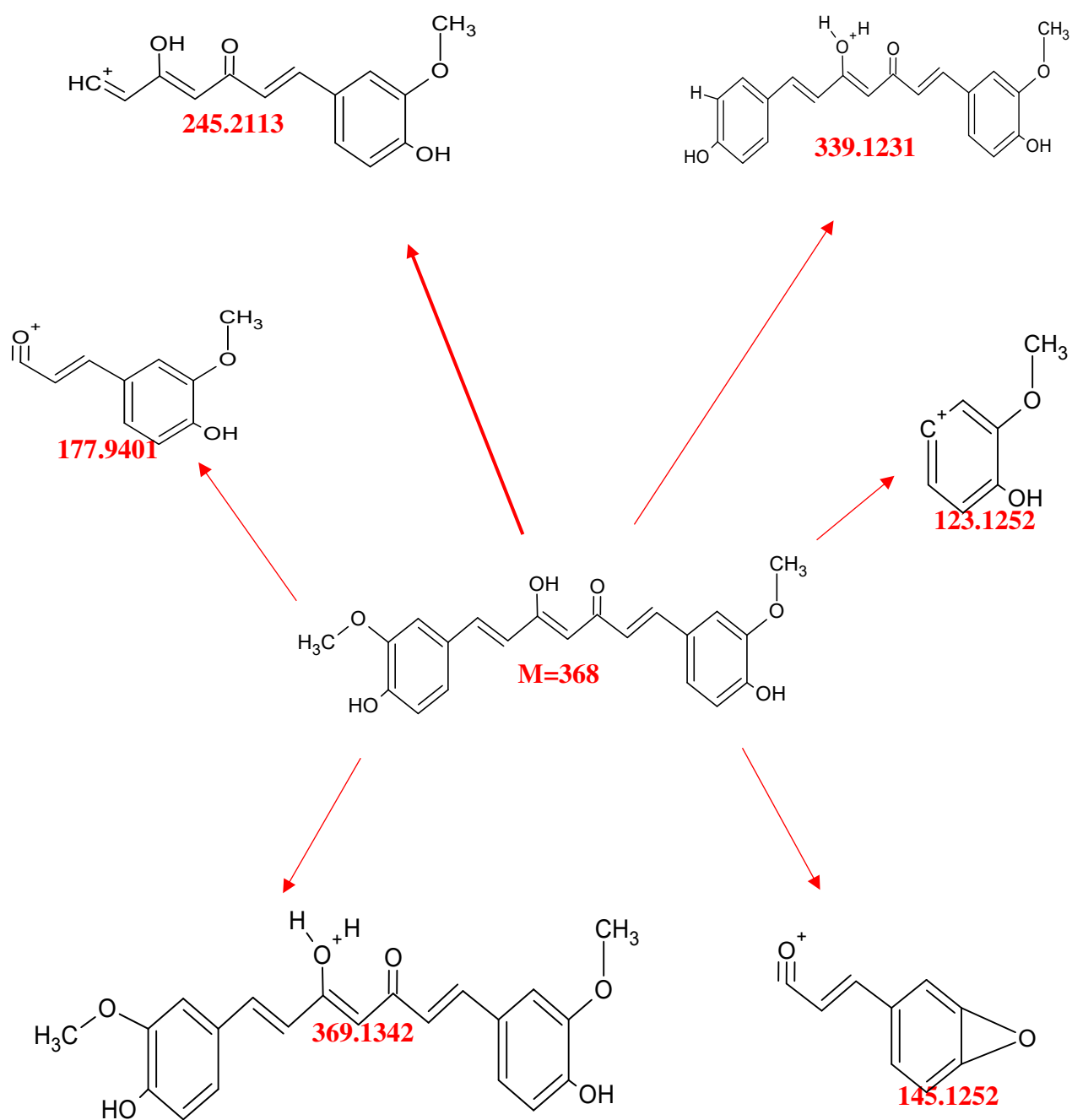


Figura 32. Espectro de masas ESI +(m/z) de la curcumina. Realizado en un Espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS



Esquema 3. Algunos fragmentos identificados en el espectro de masas ESI+ (m/z) de la curcumina.

#### 4.1.5 Discusión del espectro foto electrónico de rayos-X (XPS) del ligando curcumina

El Espectro foto electrónico de rayos X (XPS, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica de superficie y lo más probable que en estado sólido la curcumina esté en su forma cetónica, dicha estructura presenta cuatro enlaces C-O y dos enlaces C=O, por lo tanto, se espera encontrar dos señales muy cercanas en energía y estas cantidades se deben reflejar en la intensidad del espectro O1s.

El espectro XPS O1s (Figura 33) se encontró dos picos de energía de enlace que corresponden a átomos de oxígeno a 532,3 eV (C=O) y 533,5 eV (C-O), estos valores son semejantes a los encontrados por Angulo-Cornejo et al., (2000); Moulder et al., (1992). confirmándose que los picos asignados corresponden al enlace de oxígeno de la curcumina.

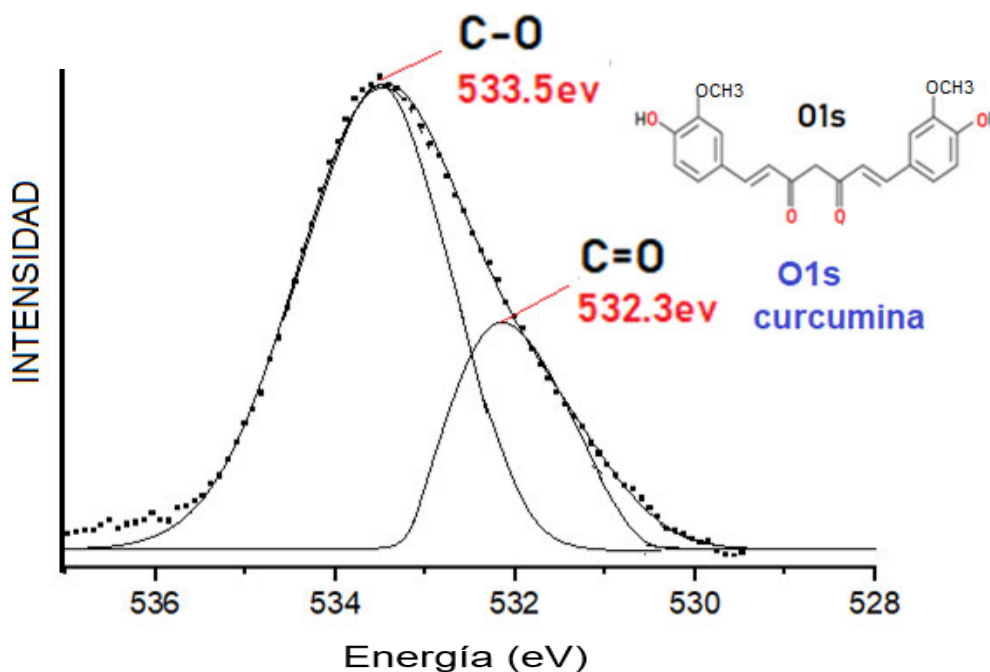


Figura 33. Espectro XPS O1s de la curcumina, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS

El espectro XPS C1s (Figura 34) presenta tres picos de energía de enlace que corresponden a átomos de carbono a C=C del benceno (285,1 eV), las energías de enlace se incrementan para el C-O-C (286,0 eV) y C=O (286,8 eV), esto se produce porque el oxígeno aumenta la carga del carbono y por lo tanto se incrementa la energía de enlace, confirmándose la presencia del grupo funcional carbonilo, estos valores son consistentes con los presentados por Moulder et al. (1992); así como en los reportados por Angulo-Cornejo et al., (2000).

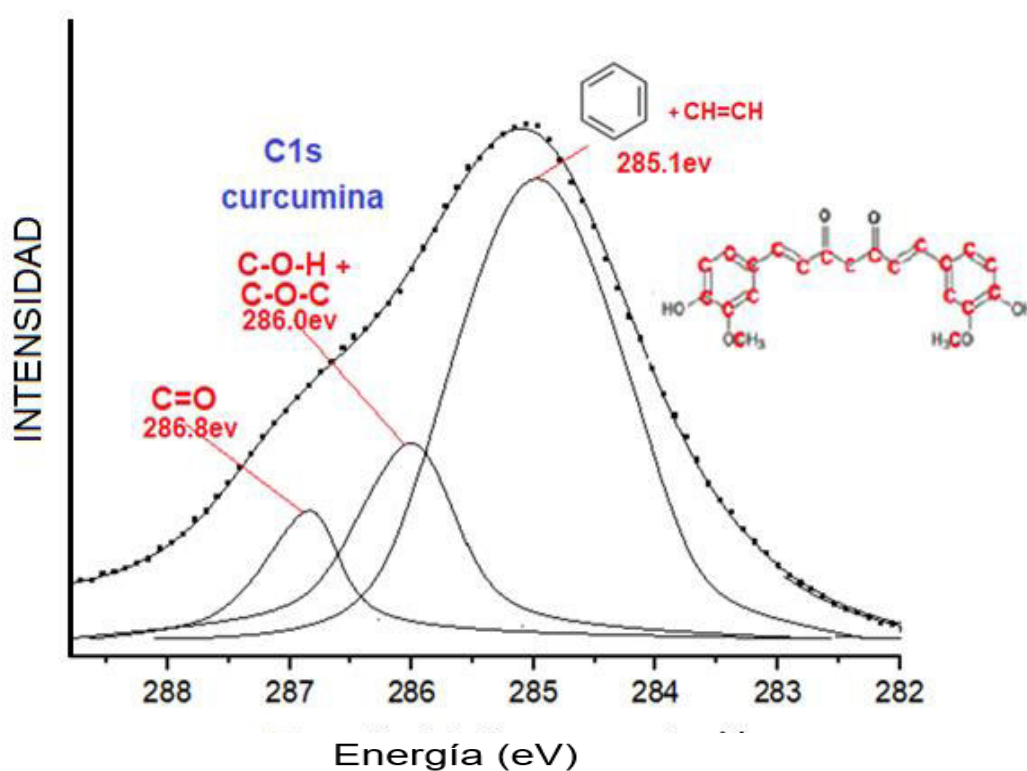


Figura 34. Espectro XPS C1s de la curcumina, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS de la Universidad de Málaga España.

#### 4.1.6 Discusión de resultados sobre estudio computacional del ligando curcumina

Los cálculos se realizaron con el programa informático Gaussian 09 Rev. A02 a nivel de DFT, usando 6-31G (d,p) como función base junto con la función de intercambio y correlación híbrida B3LYP para optimizar la geometría molecular y determinación de energías moleculares, energías HOMO y LUMO y descriptores de reactividad global para dureza ( $\eta$ ), blandura ( $\sigma$ ), potencial electroquímico( $\mu$ ) y electrofilia( $w$ ). (Benassi et al., 2008)

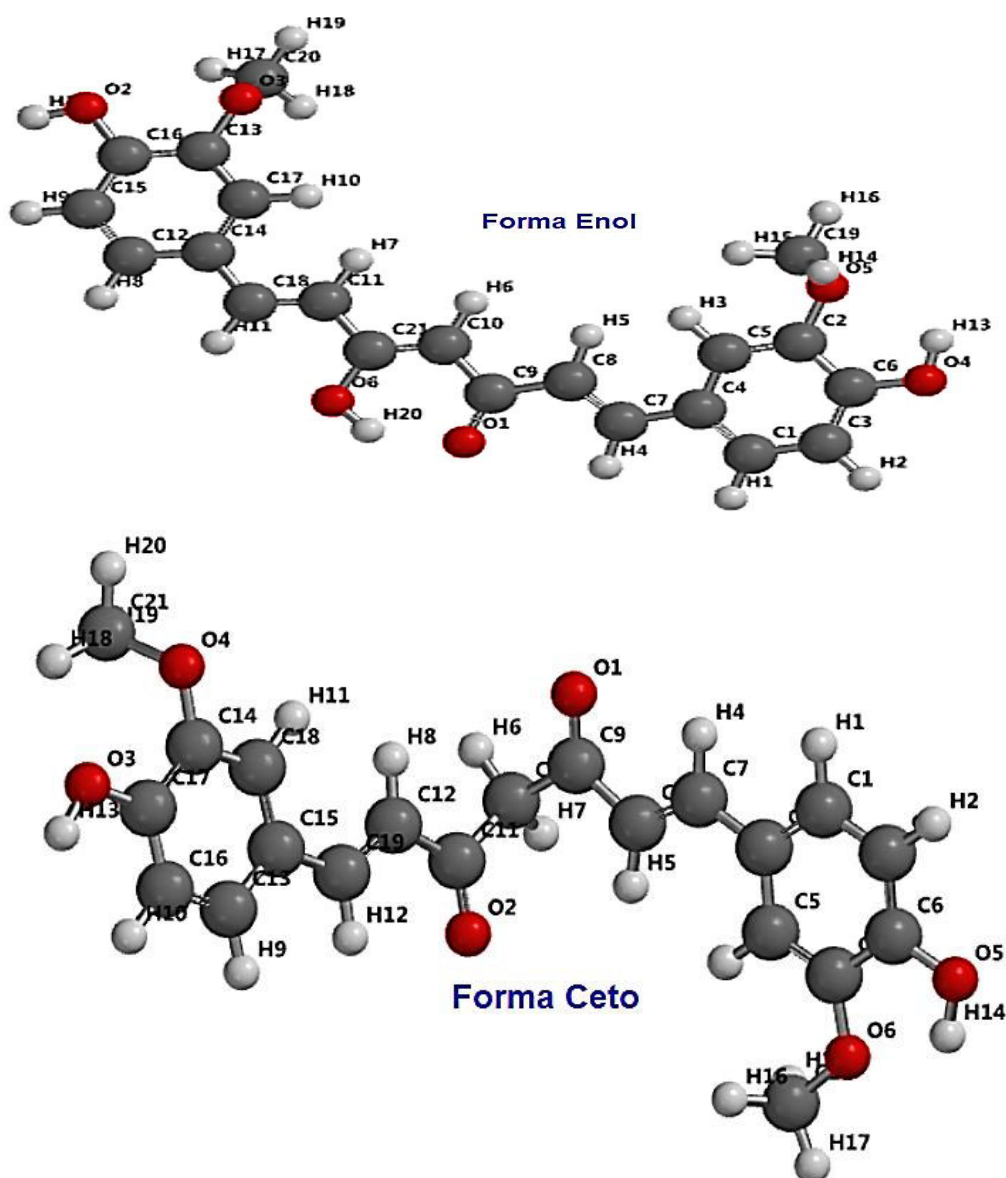


Figura 35. Átomos (en rojo) de la curcumina con mayor susceptibilidad a sufrir un ataque electrofílico por parte de cationes metálicos. (Tovar T, C. 2021).

Funciones de Fukui calculadas a partir de estructuras previamente optimizadas a partir de cargas de Hirshfeld fueron utilizadas con éxito para describir estas funciones condensadas (Ayers et al., 2002), para determinar las posiciones con las probabilidades de reacción más altas se utilizó funciones de base difusa 6-31G++ (d,p) utilizando la correlación híbrida y el intercambio funcional B3LYP. (Benassi et al., 2008)

Se puede observar que tanto en la forma ceto como en la forma enol los puntos de coordinación frente a iones metálicos se encuentra en los átomos de oxígeno según el análisis de FUKUI de ambas formas (Figura 5). Los valores en rojo muestran los átomos más susceptibles a sufrir un ataque electrofílico de los iones metálicos es decir estos átomos tienen mayor probabilidad de unirse a los cationes metálicos (electrófilos).

Forma enólica: ( $f_{\text{nucleofílica}}^+$  O1:0.318, O2: 0.184, O3: 0.481, O4:0.366, O5: 0.35, O6: 0.356) ( $f_{\text{electrofílica}}^-$  O1:0.209, O2: 0.123, O3: 0.408, O4:0.349, O5: 0.36, O6: 0.364)

Forma cetónica: ( $f_{\text{nucleofílica}}^+$  O1:0.069, O2: 0.075, O3: 0.024, O4:0.006, O5: 0.26, O6: 0.01) ( $f_{\text{electrofílica}}^-$  O1:0.044, O2: 0.03, O3: 0.046, O4:0.02, O5: 0.066, O6: 0.033)

Sobre la estabilidad de los tautómeros termodinámicamente podemos observar que la forma enólica ( $E=-232224,0875\text{KJ/mol}$ ) es ligeramente más estable que la forma cetónica ( $E=-232223,0583\text{KJ/mol}$ ). La dureza de la forma ceto es 1,815 eV y la dureza de la forma enol es 1,655 eV, lo que daría a entender que la forma ceto es menos reactiva que la forma enol.

## 4.2 Discusión de resultados de los complejos metálicos de cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) con la curcumina

### 4.2.1 Determinación general del máximo de absorción de los complejos de cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) con NaOH 0.1N

Las soluciones en etanol con NaOH de los complejos metálicos presentan dos bandas principales de absorción de transición  $\pi$ - $\pi^*$  a 428 y 435 nm (níquel); 426 y 449 nm (cobre); 429 y 439 nm (magnesio); 432 y 441 nm (zinc).

Si comparamos con el espectro de la curcumina se observa un desplazamiento entre (7 y 23 nm), lo que indica la participación del grupo carbonilo de la curcumina en la formación de los diferentes complejos metálicos. (Figura 36), la variación del máximo de absorción de curcumina y las dos bandas que presenta los diferentes complejos depende de la naturaleza del ion metálico ( $M^{n+}$ ). Estos valores son consistentes con los observados en estudios similares (Subhan et al., 2014)

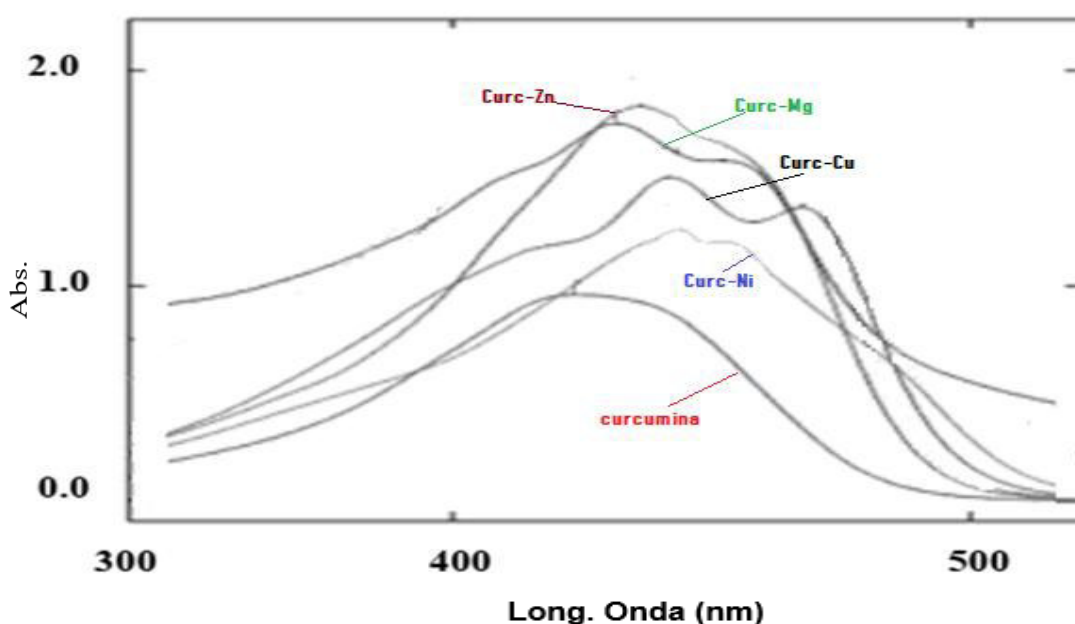
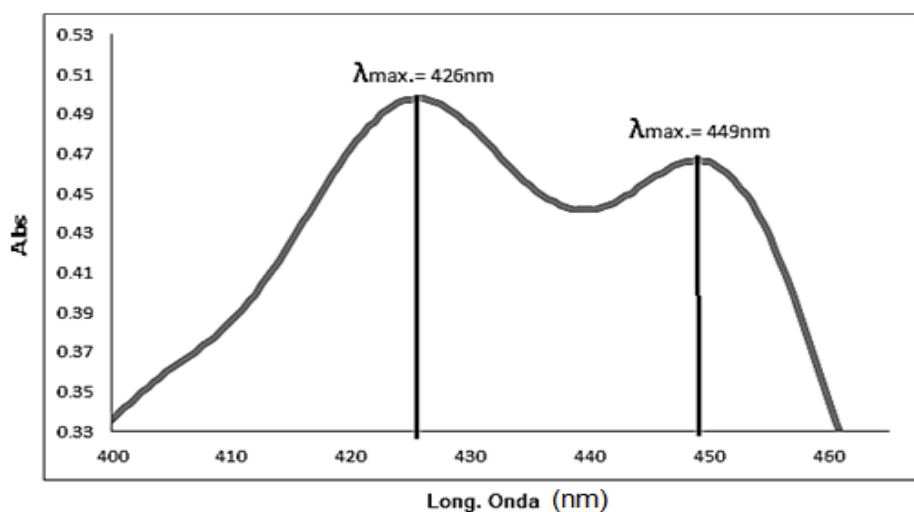


Figura 36. Comparación de los espectros de absorción de la curcumina y sus complejos metálicos de cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II).

En la figura 37, se observa el espectro del complejo de cobre como modelo, que presenta dos bandas de absorción máximas, atribuidas a las bandas de transferencia de carga que se produce entre la curcumina (L) y el metal ( $M^{n+}$ )



*Figura 37. Espectro UV-Visible del complejo de curcumina-cobre(II), en el que se observan dos bandas de absorción máximas. Espectro obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.*

#### 4.2.1.1 Determinación de la relación metal-ligando por el método de Job

Para determinar la relación molar metal-ligando por el método espectrofotométrico de las variaciones continuas de JOB, se siguió el procedimiento propuesto en la literatura (Angelice, 1979), que consiste en realizar las mediciones de las absorbancias de cada una de las mezclas de la serie de soluciones preparadas. Las mediciones se realizaron manteniendo fija la longitud de onda del máximo de absorción de la curcumina (486 nm) y de cada complejo metálico estudiado: curcumina-zinc ( $\lambda_{\max} = 432$  y 441 nm); curcumina-níquel ( $\lambda_{\max} = 428$  y 435 nm); curcumina-magnesio ( $\lambda_{\max} = 429$  y 439 nm) y curcumina-cobre ( $\lambda_{\max} = 426$  y 449 nm), que permitió graficar la absorbancia versus fracción molar del ligando.

La relación molar metal: curcumina se obtiene del gráfico absorbancia (abs) versus fracción molar de la curcumina ( $X_L$ ), la fracción molar del ion metálico ( $X_M$ ) se obtiene considerando la siguiente ecuación:  $X_M = 1 - X_L$ . Gráficamente se determinó el máximo de absorción del complejo, cuyo valor corresponde al



punto donde se cortan las dos rectas definidas en la gráfica (Abs versus  $X_L$ ) para cada complejo, la fracción molar de la curcumina que corresponde a esta absorbancia máxima obtenida para cada complejo (M:  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ) es  $X_L = 0,67$  y  $X_M = 0,33$  para los iones metálicos. La relación molar ligando/metal (1:2)  $\text{ML}_2$ , se obtiene considerando la relación de fracciones:  $n = (X_{\text{curc.}} / X_{\text{M}^{2+}})$ . A continuación, se muestra el cálculo de la relación molar como ejemplo el cálculo de la relación metal-ligando de todos los complejos.

- **Método de la relación curcumina-cobre(II)**

Se obtiene la gráfica las absorbancias a la longitud de onda máxima de 486 nm (curcumina), 426 nm y 449 nm (complejo de cobre) frente a la fracción molar del ligando. En la figura 38 se observa que la fracción máxima del ligando es  $X_L = 0,67$  para todas las longitudes de onda.

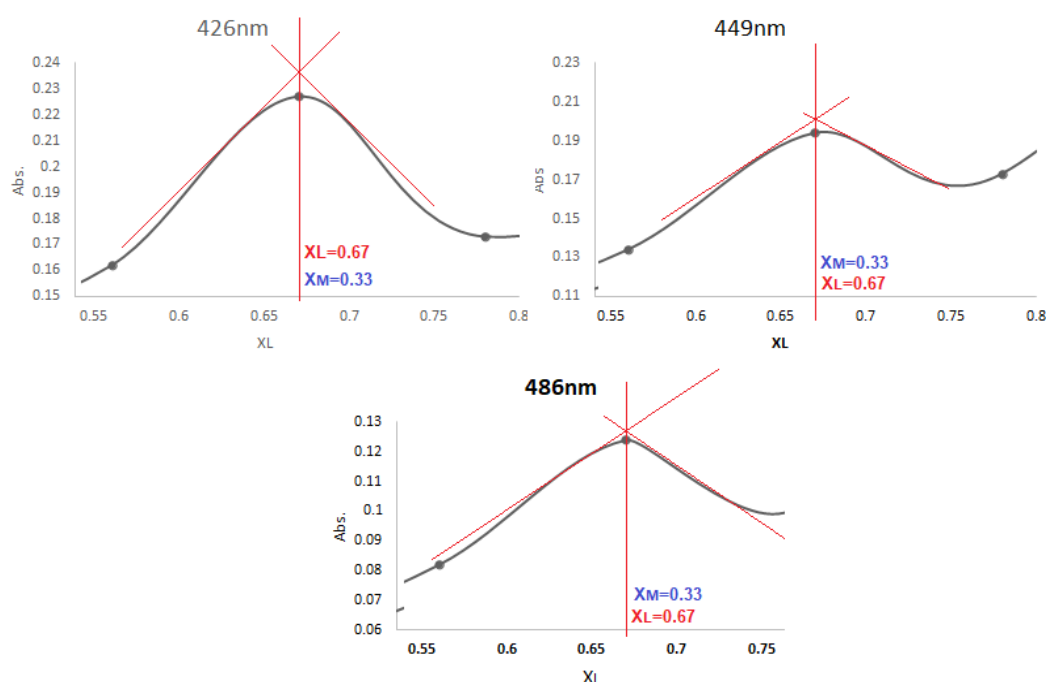


Figura 38. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de cobre.

Con este valor obtenido para el ligando se puede calcular la fracción molar del metal  $X_{\text{Cu}^{2+}}$  (0.33), con una simple resta de  $1 - X_L$ .

$X_{\text{curc.}}$	$X_{\text{Cu}^{2+}}$	$n = X_{\text{curc.}} / X_{\text{Cu}^{2+}}$
0.67	0.33	2

La relación molar metal  $X_m$  : ligando  $X_L$  es (1:2)  $\text{CuL}_2$ .

- **Método de la relación curcumina-níquel(II)**

Para la relación molar del complejo curcumina-níquel, se observa (Figura 39) que la fracción molar máxima del ligando es  $X_L=0.67$  para todas las longitudes de onda.

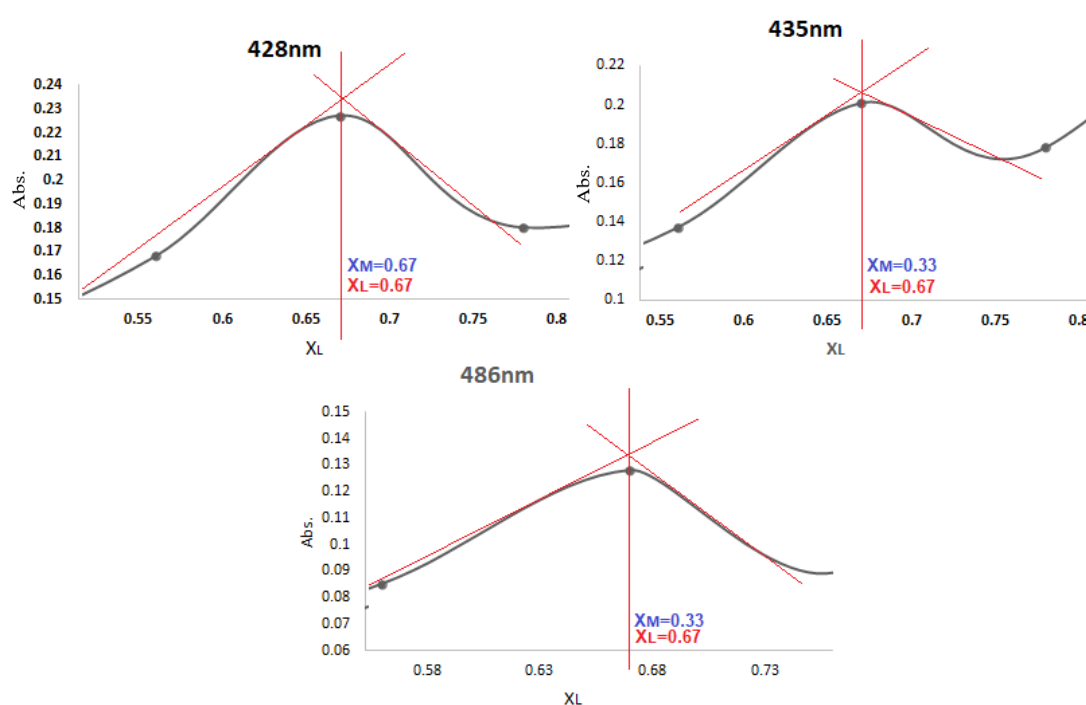


Figura 39. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de níquel.

Con este valor obtenido para el ligando se puede calcular la fracción molar del metal  $X_{\text{Ni}^{2+}}$  (0.33).

$X_{\text{curc.}}$	$X_{\text{Ni}^{2+}}$	$n = X_{\text{curc.}} / X_{\text{Ni}^{2+}}$
0.67	0.33	2

La relación molar metal  $X_m$  : ligando  $X_L$  es (1:2)  $\text{NiL}_2$ .

- **Método de la relación curcumina-magnesio(II)**

Se observa (Figura 40) que la fracción molar máxima del ligando es  $X_L=0.67$  para todas las longitudes de onda, del complejo curcumina-magnesio.

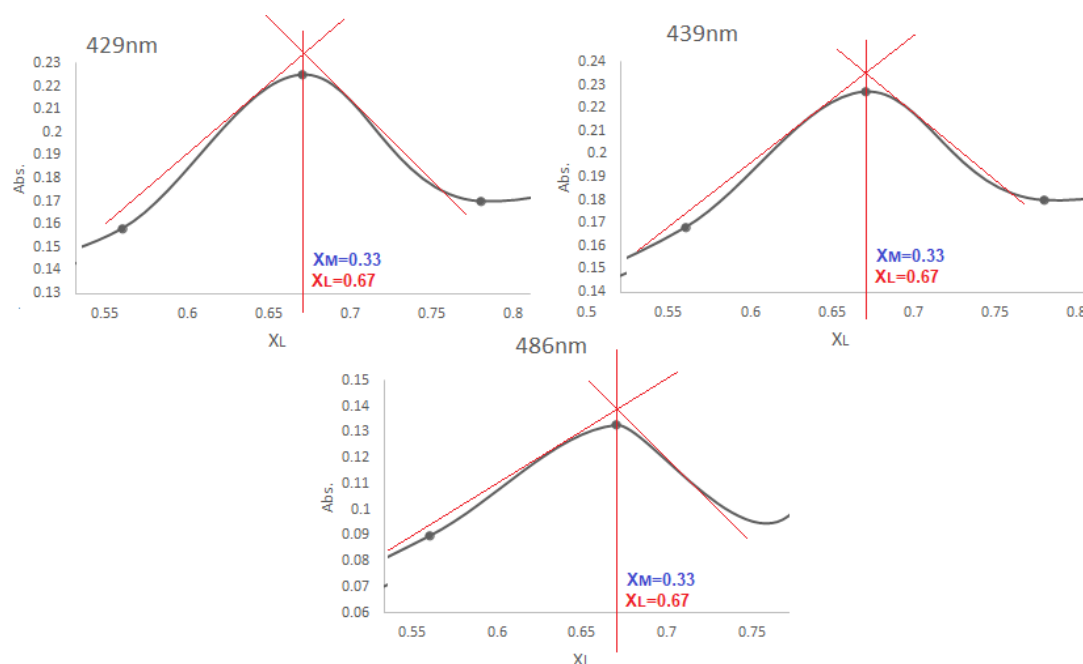


Figura 40. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de magnesio.

Con este valor obtenido para el ligando se puede calcular la fracción molar del metal  $X_{Mg^{2+}}$  (0.33).

$X_{curc.}$	$X_{Mg^{2+}}$	$n = X_{curc.} / X_{Mg^{2+}}$
0.67	0.33	2

La relación molar metal  $X_m$  : ligando  $X_L$  es (1:2)  $MgL_2$ .

- **Método de la relación curcumina-zinc(II)**

Para la relación molar del complejo curcumina-zinc, se observa (Figura 41) que la fracción molar máxima del ligando es  $X_L=0.67$  para todas las longitudes de onda.

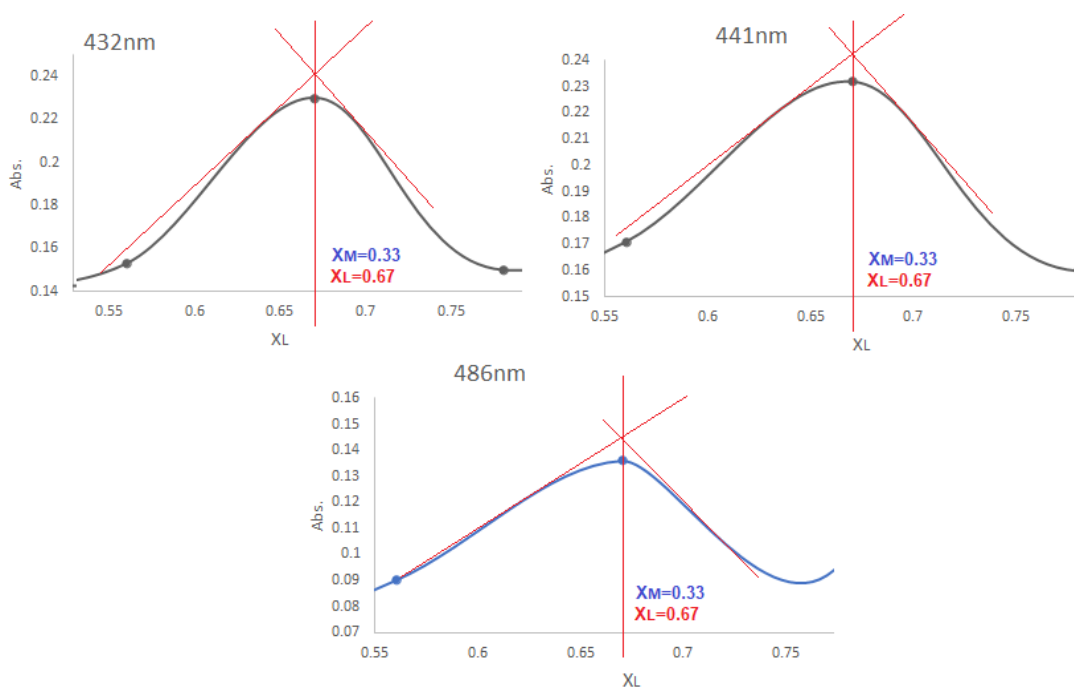


Figura 41. Fracción molar del ligando a las longitudes de ondas máximas para el complejo de níquel.

Con este valor obtenido para el ligando se puede calcular la fracción molar del metal  $X_{Zn^{2+}}$  (0.33).

$X_{curc.}$	$X_{Zn^{2+}}$	$n = X_{curc.} / X_{Zn^{2+}}$
0.67	0.33	2

La relación molar metal  $X_m$  : ligando  $X_L$  es (1:2)  $ZnL_2$ .

#### 4.2.2 Discusión de los espectros FT-IR de los complejos cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II) con la curcumina

Las señales más destacadas de los espectros IR de los complejos (cobre, níquel, magnesio y zinc) se deben por la presencia de señales de estiramiento OH, CH, C = O, C = C, estiramiento CO en OCH<sub>3</sub> y fenol, y estiramiento CH en aromáticos. Los espectros infrarrojos de los complejos (cobre, níquel, magnesio y zinc) son muy similares, pero difieren con respecto al espectro de la curcumina. El espectro FT-IR de la curcumina, presenta una señal aguda a 3511 cm<sup>-1</sup> atribuido al grupo hidroxilo del fenol (Ar-OH) y otra señal más ancha a 3401 cm<sup>-1</sup>, atribuido a la forma enólica (R-OH) de la curcumina. Sin embargo, al comparar estas señales con los espectros de cada complejo (Figura 42), se observan que solo presentan una sola señal de banda ancha que corresponde al grupo hidroxilo del fenol a longitudes de onda más bajas. (níquel: Ar-OH 3445 cm<sup>-1</sup>); (cobre, magnesio y zinc: Ar-OH 3425 cm<sup>-1</sup>), la ausencia de la señal (R-OH) en los complejos indica el reemplazo del protón enólico por el metal en la formación del complejo (Nakamoto, 2006).

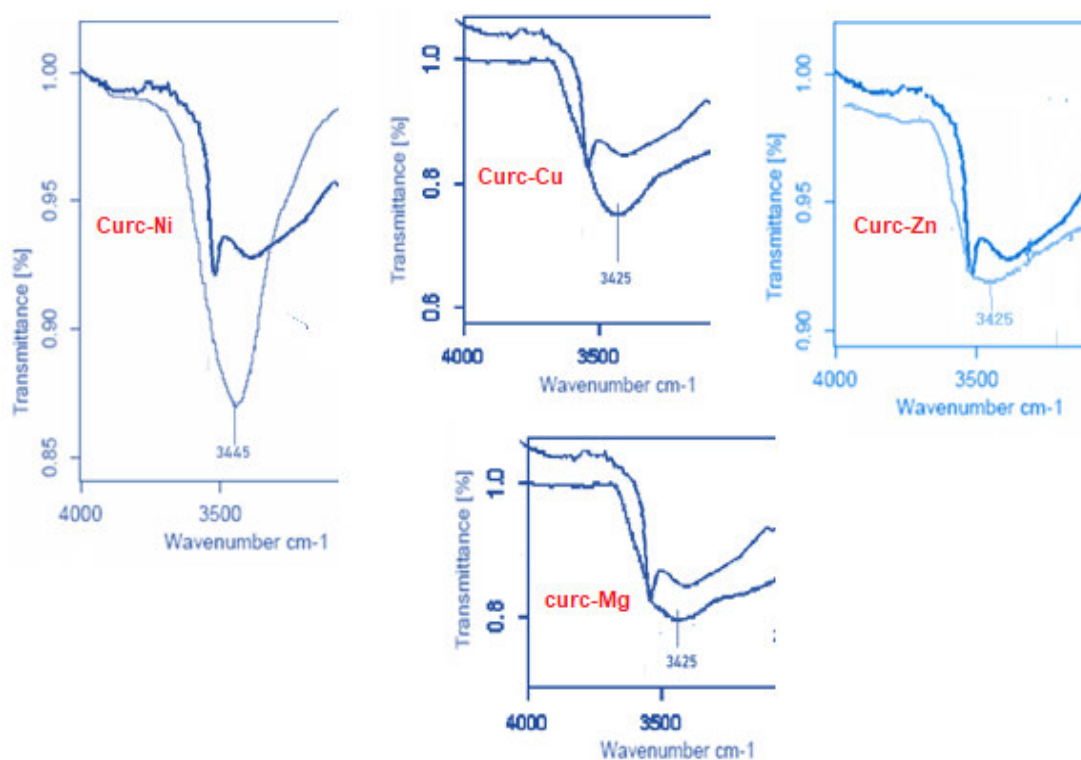


Figura 42. Ampliación del espectro de absorción IR de la Región del grupo (OH) de la curcumina y los complejos de cobre, níquel, magnesio y zinc, obtenidos experimentalmente, utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity.

El espectro IR del ligando curcumina mostró señales de estiramiento (C = O) en  $1628\text{ cm}^{-1}$  y la señal de la forma tautomérica enólica (C = C) a  $1600\text{ cm}^{-1}$ , estos datos son muy similares a lo encontrado por otros autores (Angulo-Cornejo, 1986). En los espectros de los complejos metálicos (Figura 43), estas señales se muestran con un desplazamiento a menor energía, indicando que estos grupos están involucrados en la unión con el ion metálico, (níquel: C=O  $1621\text{ cm}^{-1}$ , C=C  $1582\text{ cm}^{-1}$ ); (cobre: C=O  $1618\text{ cm}^{-1}$ , C=C  $1590\text{ cm}^{-1}$ ); (magnesio: C=O  $1620\text{ cm}^{-1}$ , C=C  $1591\text{ cm}^{-1}$ ); (zinc: C=O  $1622\text{ cm}^{-1}$ , C=C  $1583\text{ cm}^{-1}$ ). La señal IR que corresponde al grupo CH=CH, en el ligando se observa a  $1510\text{ cm}^{-1}$  y en el caso de los complejos se muestra el desplazamiento de esta señal hacia campos más altos, (níquel:  $1491\text{ cm}^{-1}$ ; magnesio:  $1502\text{ cm}^{-1}$ ; zinc:  $1490\text{ cm}^{-1}$ ; cobre:  $1503\text{ cm}^{-1}$ ), debido a que el carácter  $\pi$  del doble enlace disminuye por la influencia del enlace con el metal (L—M). Esto sugiere que, en la formación de los complejos, el ligando se coordina con los iones metálicos a través del grupo C = O.

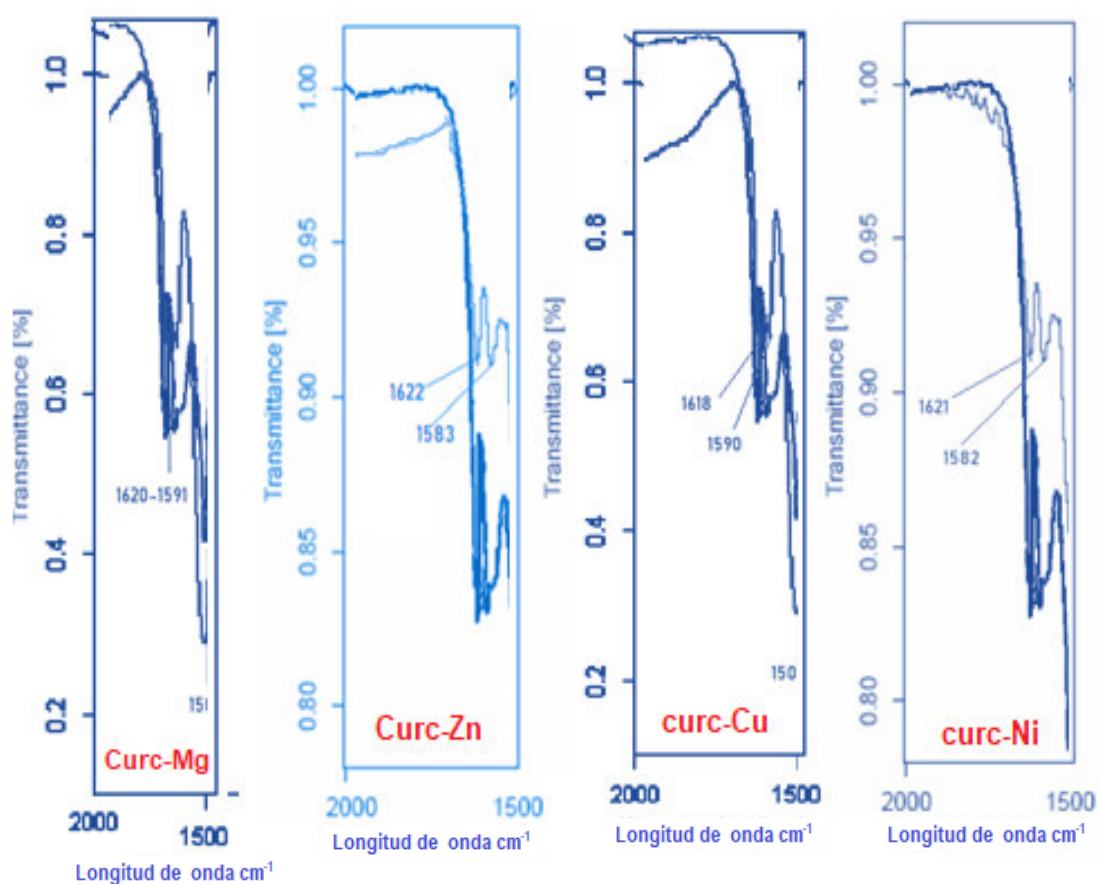


Figura 43. Ampliación del espectro de absorción IR de la forma enólica de la curcumina y los complejos, utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity.

### 4.2.3 Discusión de espectro de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN, $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, HMQC Y DEPT135) de los complejos metálicos de níquel(II), zinc(II) y magnesio(II)

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los complejos, la señal del protón enólico, debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular del ligando desapareció, lo que indica su reemplazo por el ion metálico durante la complejación. En el espectro ampliado de  $^1\text{H}$ -RMN de los complejos curcumina-metal, se observa la señal correspondiente al protón (H1 metino) mucho más desplazado a campos más altos que la señal de este protón (metino) observado en la curcumina que se encuentra a campo más bajo (6,07 ppm).

Las señales de  $^1\text{H}$ -RMN del complejo curcumina-magnesio (Figura 44), se observan mucho más desplazados a campos más altos en comparación con la curcumina, se muestran las señales (H1 metino: 5,58 ppm); ( $\text{CH}_3\text{O}$ : 3,8 ppm); (Ar-OH: 9,40 ppm).

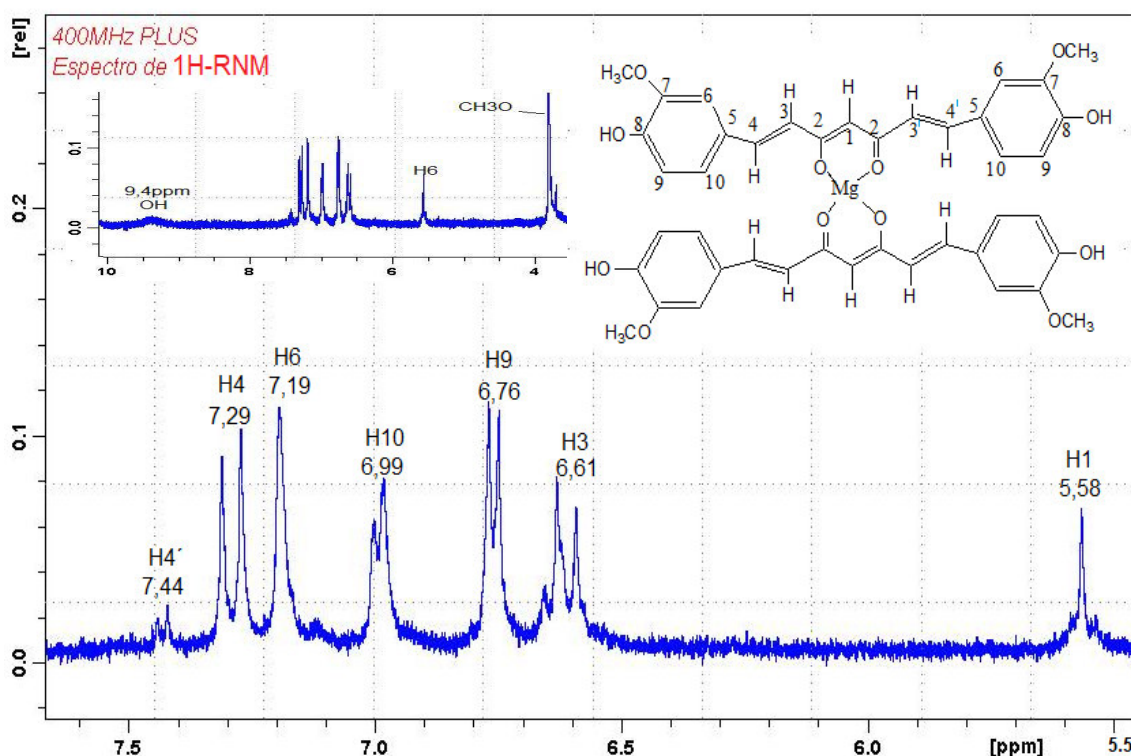


Figura 44. Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo de curcumina-magnesio, en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker



En el espectro COSY (Figura 45) del complejo curcumina-magnesio en DMSO deuterado se observa que el protón H3 está acoplado con el protón H4; (curcumina-magnesio; H3: 6,61 ppm / H4: 7,29 ppm) lo que confirma que estos son protones vecinos, si lo comparamos con el espectro del ligando (Grabner & Modéc, 2019; Payton et al., 2007) en DMSO (curcumina; H3: 6,73 ppm / H4: 7,55 ppm), se observa el desplazamiento químico de las señales, este comportamiento es coherente con lo encontrado en el espectro IR del complejo para la señal del grupo CH=CH que se desplaza a  $1502\text{ cm}^{-1}$  respecto a la señal observada en el ligando  $1510\text{ cm}^{-1}$ .

El protón H9 (6,76 ppm) está acoplado con H10 (6,99 ppm), lo que indica que H9 y H10 son protones vecinos. En el espectro también se observa que el protón H9 está acoplado a más de un enlace con un protón que está desplazado a 7,44 ppm, posiblemente este protón corresponda al grupo H4', de aquí deducimos que los protones H4 y H4' no son equivalentes tal como se observa en el espectro COSY del complejo con más claridad debido a que son próximos al grupo aromático.

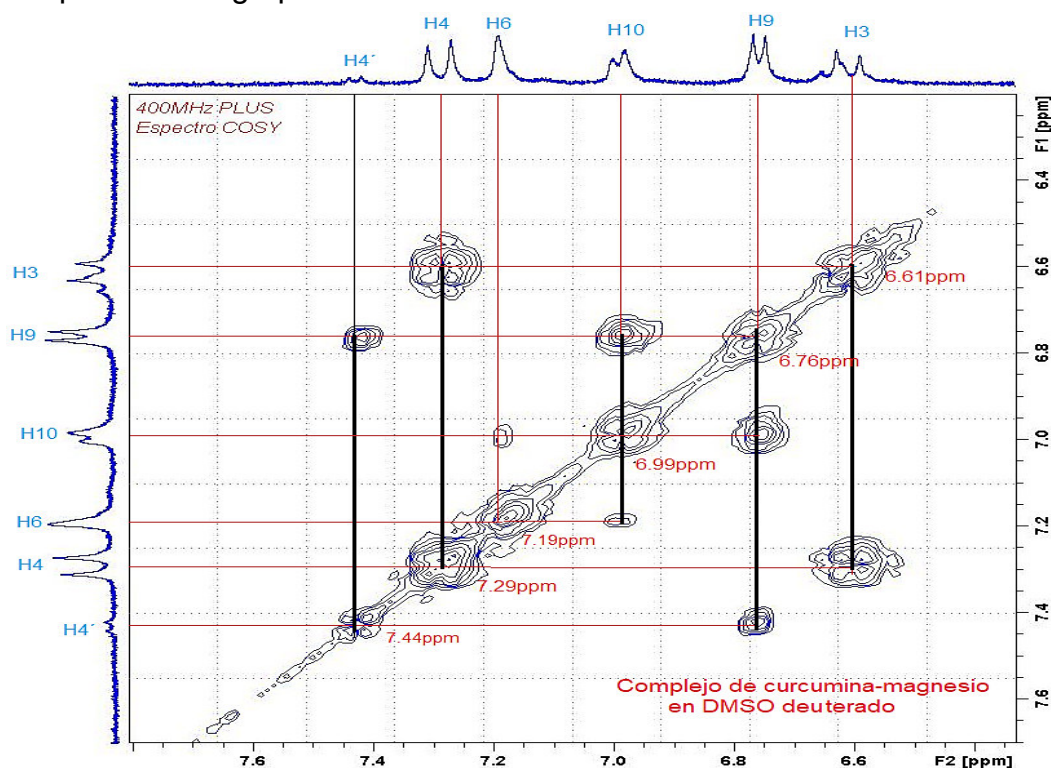


Figura 45. Espectro COSY del complejo curcumina-magnesio que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H3 y H4, H4' en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker.



Los desplazamientos químicos de los protones H3 y H3' son muy cercanos que no se pueden distinguir y son observados como una señal única. La señal de H4' es un doblete de menor intensidad que el doblete H4 debido a que el acoplamiento de este protón con H9 está influenciado por la deslocalización de los electrones en el anillo quelato (Figura 46). La señal singlete en el espectro COSY corresponde al acoplamiento a más de un enlace entre los protones H6 (7,19 ppm) y H10(6,99 ppm) respectivamente. El desplazamiento químico del protón H3, H4, H6, H10 y H1 se encuentran a campos altos debido a la influencia del metal coordinado que forma un anillo quelato de 6 miembros.

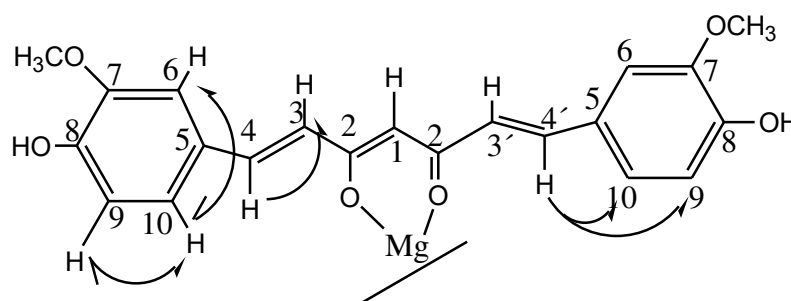


Figura 46. Acoplamientos observados en el espectro COSY del complejo de curcumina-magnesio

En el espectro <sup>1</sup>H-RMN del complejo curcumina-níquel (Figura 47), la señal que corresponde al protón H1(5,57 ppm, metino), muestra un desplazamiento a campos altos en comparación con lo observado en el ligando (6,07 ppm metino), el desplazamiento de la señal es debido al desplazamiento de la densidad electrónica hacia el centro metálico en el complejo, a 3,89 ppm se muestra la señal del grupo CH<sub>3</sub>O, el grupo OH es observado a 9,5 ppm.

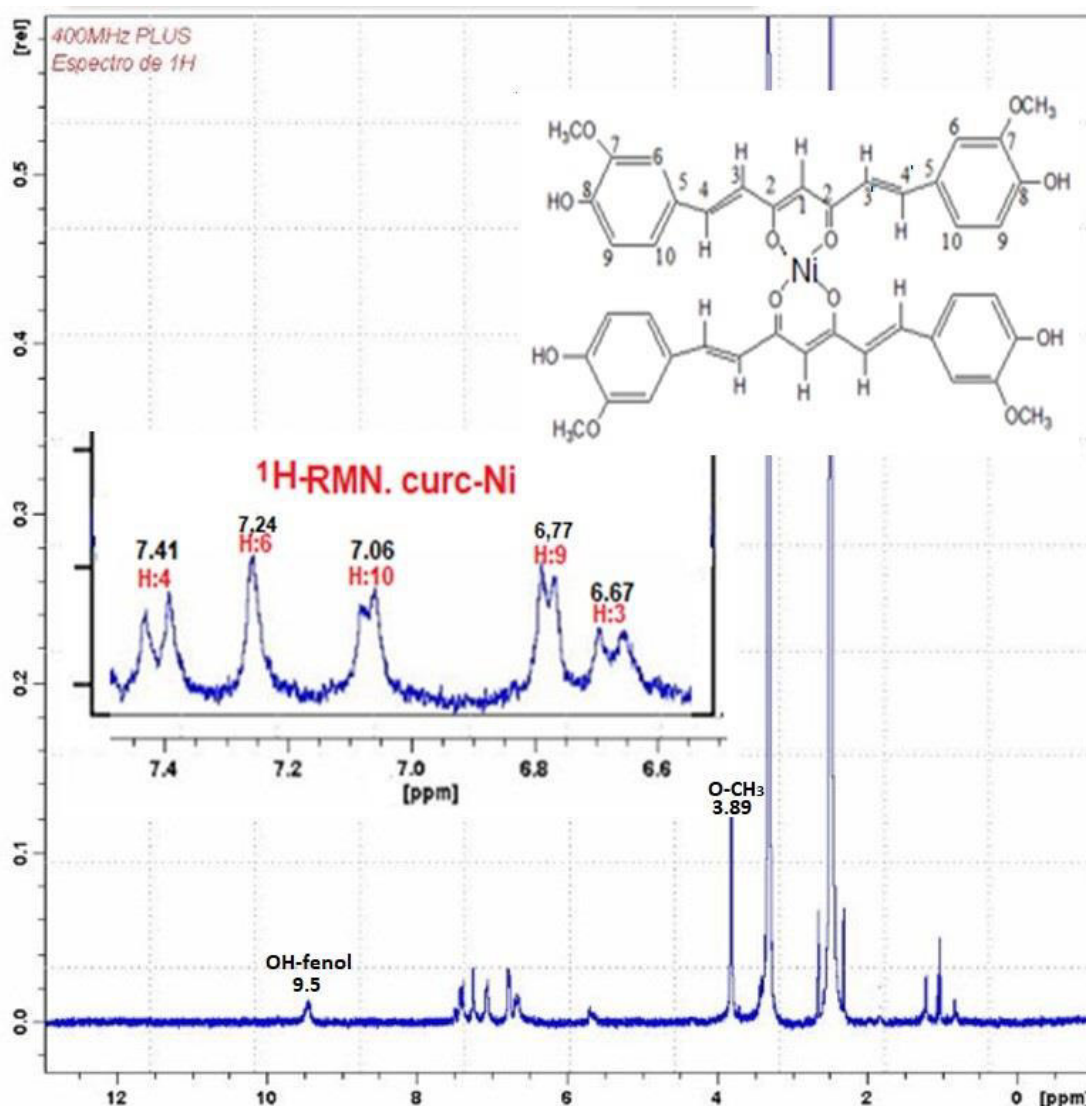


Figura 47. Ampliación del espectro <sup>1</sup>H-RMN del complejo de curcumina-níquel, en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

En el espectro COSY (Figura 48) del complejo curcumina-níquel en DMSO deuterado se observa que el protón H3(6,67 ppm) este acoplado con H4 (7,41 pmm), lo que confirma que estos son protones vecinos. Estos desplazamientos químicos son importantes si lo comparamos con el espectro del ligando en DMSO; por ejemplo, el protón H3 que es observado a 6,73 ppm en el ligando se desplaza a 6,67 ppm en el complejo de níquel y la señal del protón H4 que aparece a 7,55 ppm en el ligando, es observado a 7,41 ppm en el complejo. Este comportamiento es coherente con lo encontrado en el espectro IR del complejo para la señal del grupo CH=CH que se desplaza a 1491 cm<sup>-1</sup> respecto a la señal observada en el ligando 1510 cm<sup>-1</sup>. En el

espectro COSY del complejo de níquel las señales de H3 y H4 aparecen superpuestas con H3' y H4' respectivamente, debido a la influencia del anillo quelato que se forma con el metal. La estabilidad del complejo de níquel se ve favorecido por la interacción de los oxígenos (bases duras) con el metal (Angulo-Cornejo & Beyer, 2010).

Los protones aromáticos del complejo curcumina-níquel presentaron un ligero desplazamiento con respecto al espectro de la curcumina, así por ejemplo los protones H9 (6,77 ppm, doblete) que está acoplado con H10 (7,06 ppm, doblete), se muestra ligeramente desplazado respecto a la señal de la curcumina H9 (6,8 ppm, doblete) y H10 (7,13 ppm, doblete).

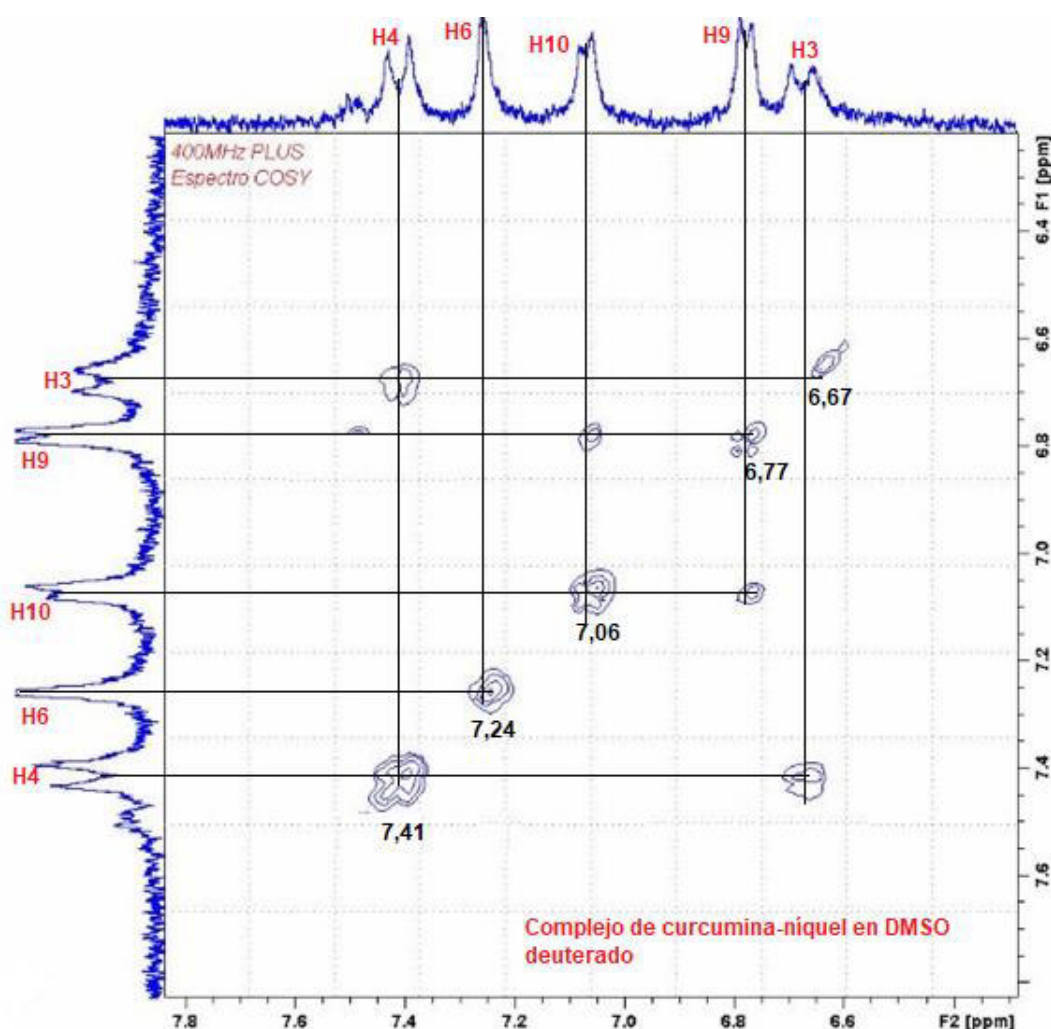


Figura 48. Espectro COSY del complejo curcumina-níquel que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10, asimismo de los protones H-3 y H-4 en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo curcumina-zinc (Figura 49), la señal que corresponde al protón metino (H1) se observa a 5,57 ppm, se observa un ligero desplazamiento a campos altos, en comparación con la señal observada del protón metino de la curcumina a (6,07 ppm) el grupo  $\text{CH}_3\text{O}$  se muestra a 3,88 ppm y la señal del grupo OH del fenol del complejo curcumina-zinc se observa a 9,5 ppm. Estos resultados son muy similares a los reportados para el complejo penta coordinado de zinc(II) con ligandos mixtos carboxilato monodentado y los quelantes curcuminato y 2, 20-bipiridina (Grabner & Modec, 2019).

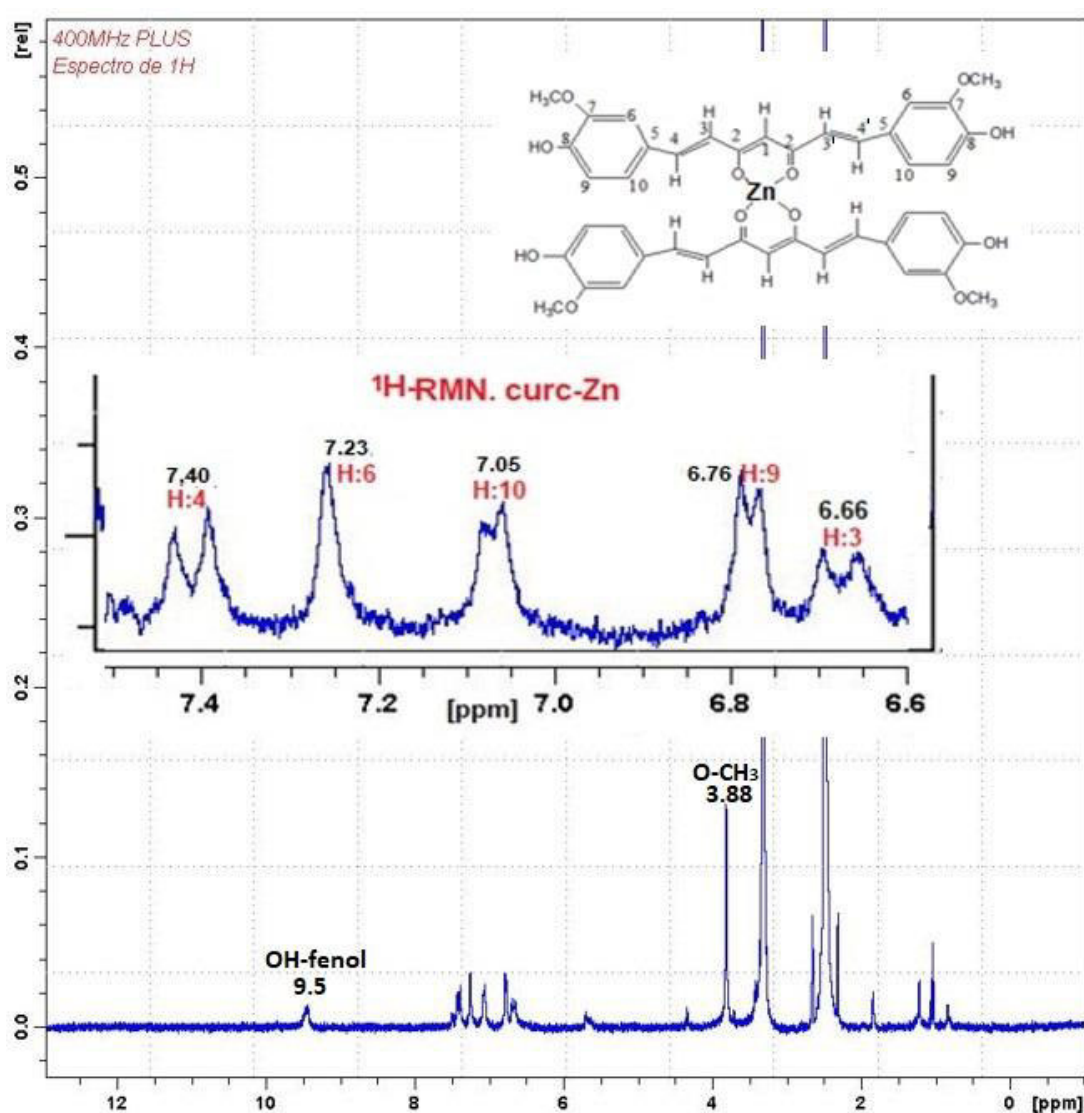


Figura 49. Ampliación del espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo de curcumina-zinc, en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

En el espectro COSY del complejo curcumina-zinc (Figura 50) en DMSO deuterado se observa que el protón H3 (6,66 ppm) este acoplado con H4 (7,40 ppm), lo que confirma que estos son protones vecinos. Si lo comparamos con el espectro del ligando en DMSO; ejemplo el protón H3 que es observado a 6,73 ppm en el ligando se desplaza a 6,66 ppm en el complejo de zinc y la señal del protón H4 que aparece a 7,55 ppm en el ligando, es observado a 7,40 ppm en el complejo. Como en el caso de los otros complejos, este comportamiento es coherente con lo encontrado en el espectro IR del complejo de zinc, para la señal del grupo CH=CH que se desplaza a  $1490\text{ cm}^{-1}$  respecto a la observada en el ligando  $1510\text{ cm}^{-1}$ . El protón H9 (6,76 ppm) está acoplado con H10 (7,05 ppm), lo que indica que H9 y H10 son protones vecinos. En el espectro también se observa que el protón H9 está acoplado a más de un enlace con el protón H (7,48 ppm, posiblemente este protón corresponda al grupo H4'). Por lo tanto, el H4 y H4' no son equivalentes, su desplazamiento químico es observado en el espectro COSY del complejo con más claridad debido a que son próximos al grupo aromático, en cambio H3 y H3' tienen un desplazamiento químico muy aproximado.

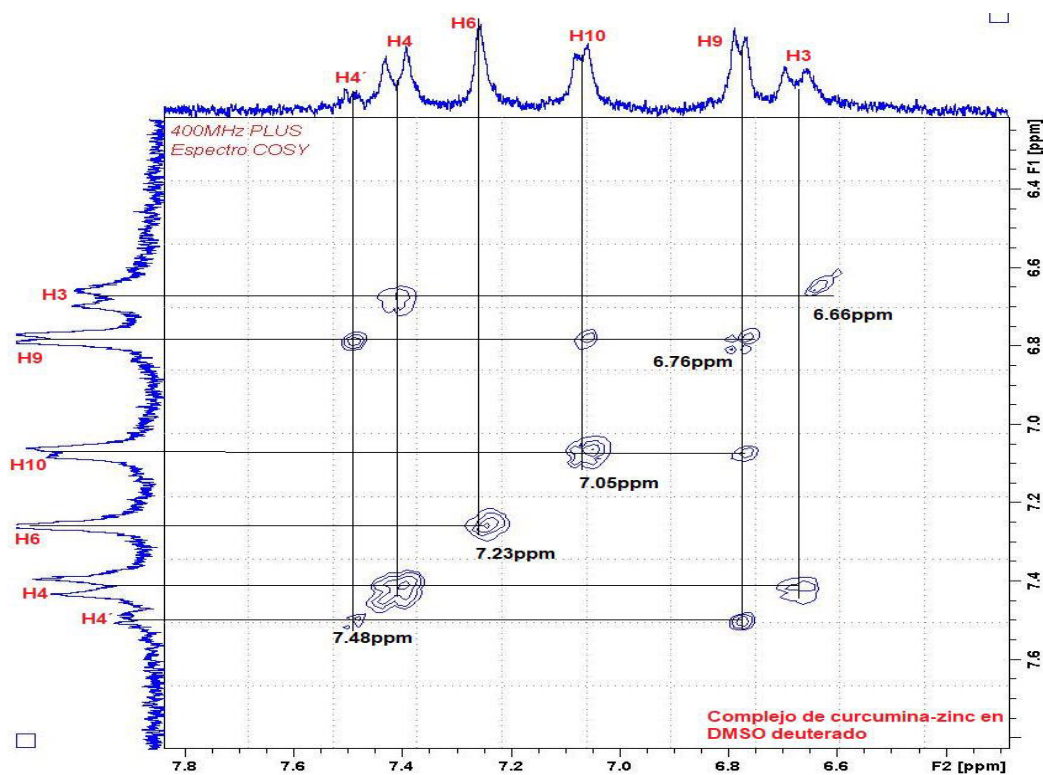


Figura 50. Espectro COSY del complejo curcumina-zinc que muestra el acoplamiento entre los protones del H-9 y H-10 y los protones H-3 y H-4, H4' en DMSO-d<sub>6</sub>, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker



En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del complejo: curcumina-magnesio, curcumina-níquel y curcumina-zinc (Figura 51) las señales de los carbonos tuvieron una pequeña variación en comparación con la curcumina. (Tabla 15).

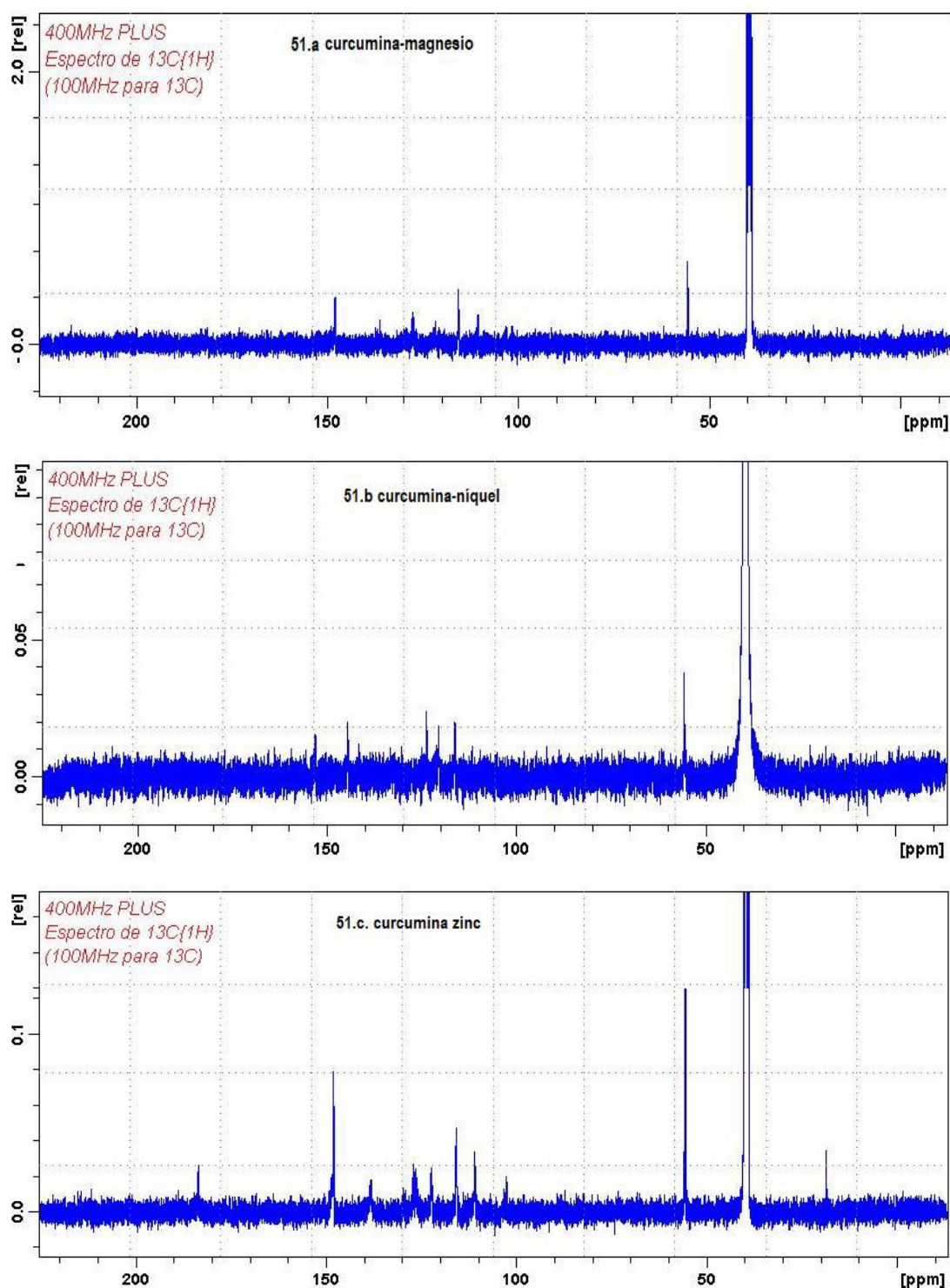
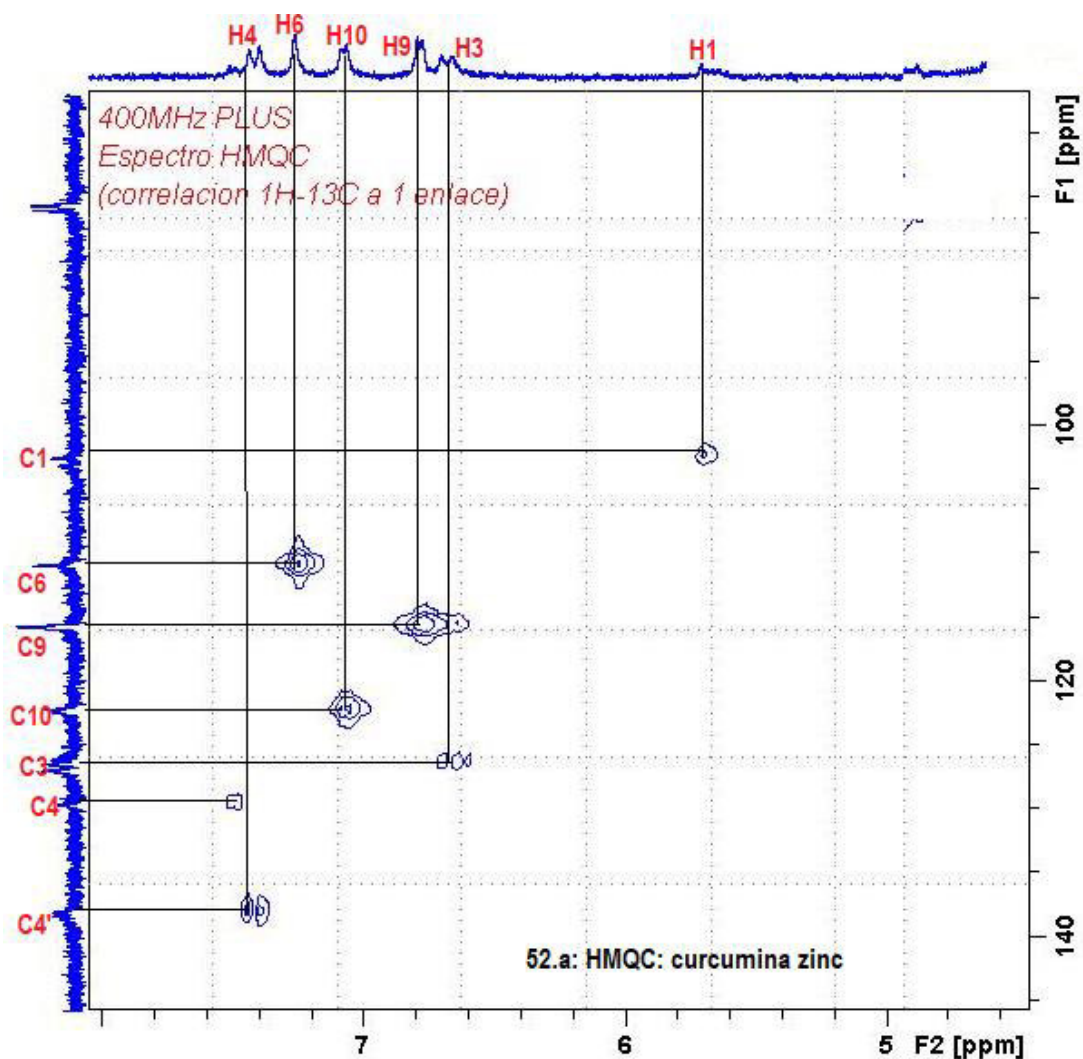


Figura 51. Posición y desplazamiento de los carbonos del complejo (51.a: curcumina-magnesio), (51.b: curcumina-níquel), (51.c: curcumina-zinc) en el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN. En DMSO- $d_6$ , utilizando un espectrómetro de RMN

En la Figura 52 se observa los espectros HMQC, con este espectro también respaldamos las asignaciones de los picos asignados con anterioridad a cada complejo (níquel, zinc y magnesio), las señales de  $^1\text{H}$ -RMN coinciden con señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN de ambos ejes.



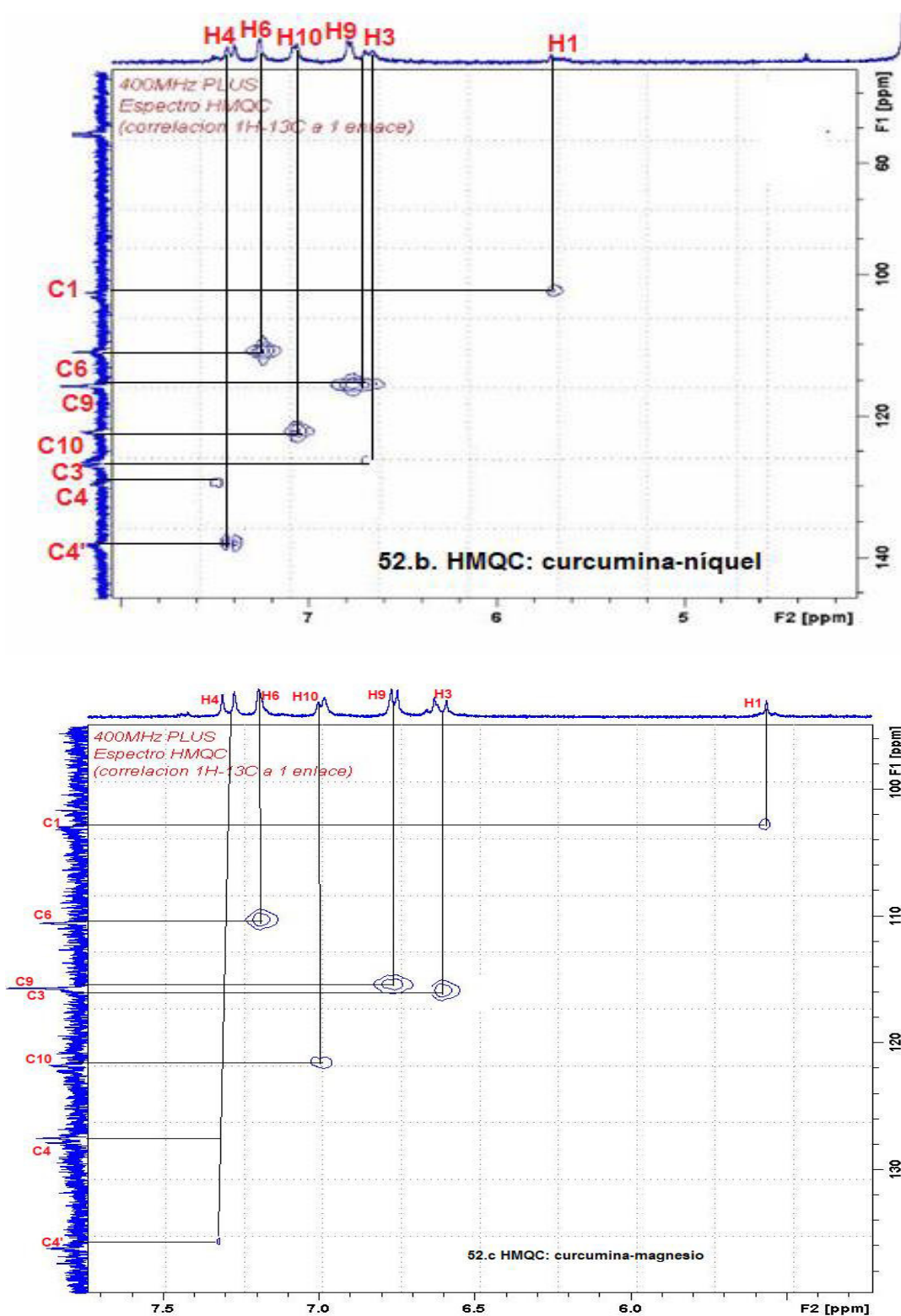
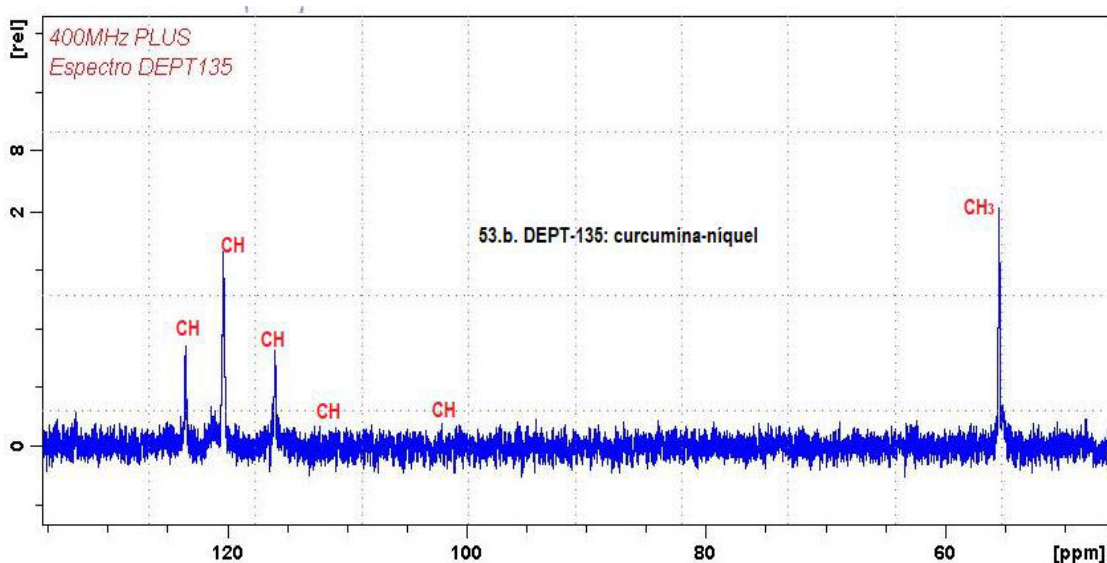
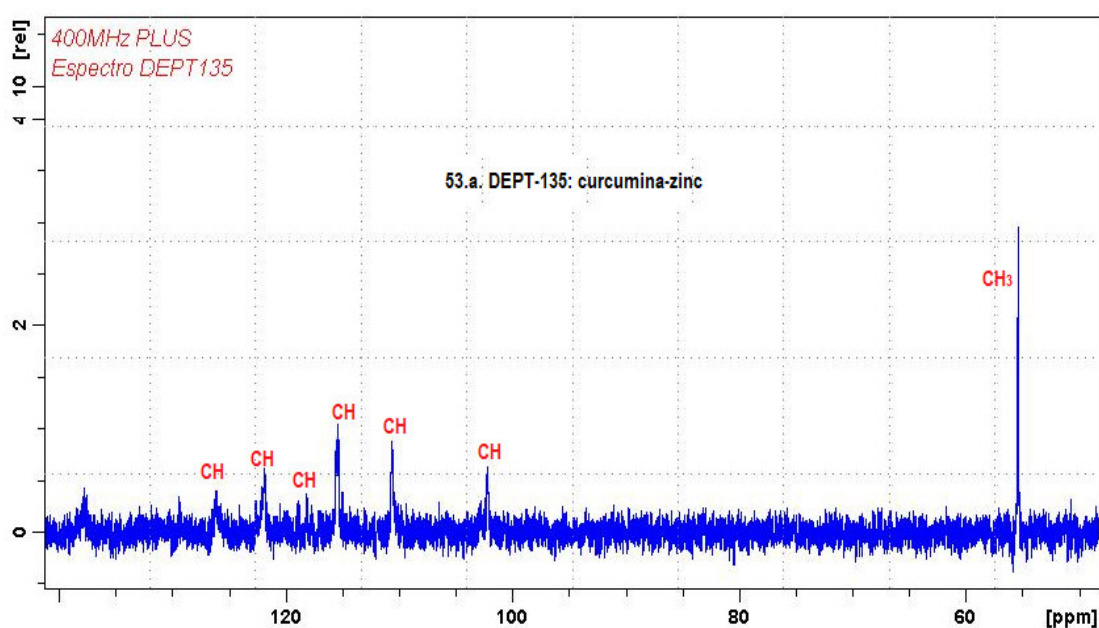


Figura 52. Asignación de los principales desplazamientos químicos de los complejos, (52.a: cucumina-zinc), (52.b: curcumina-níquel), (52.c: curcumina-magnesio) obtenido del espectro HMQC en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker



En la figura 53 tenemos a los espectros DEPT-135, de cada complejo (níquel, zinc y magnesio), este tipo de análisis nos muestra las señales  $^{13}\text{C}$  hidrogenados presentes en los complejos.

Observamos que las señales solo corresponden a CH y  $\text{CH}_3$ . Por lo tanto, podemos deducir que en la estructura de los complejos (níquel, zinc y magnesio) no existe el grupo  $\text{CH}_2$ , confirmando de esta manera que los complejos se formaron con el ligando curcumina de estructura enólica.



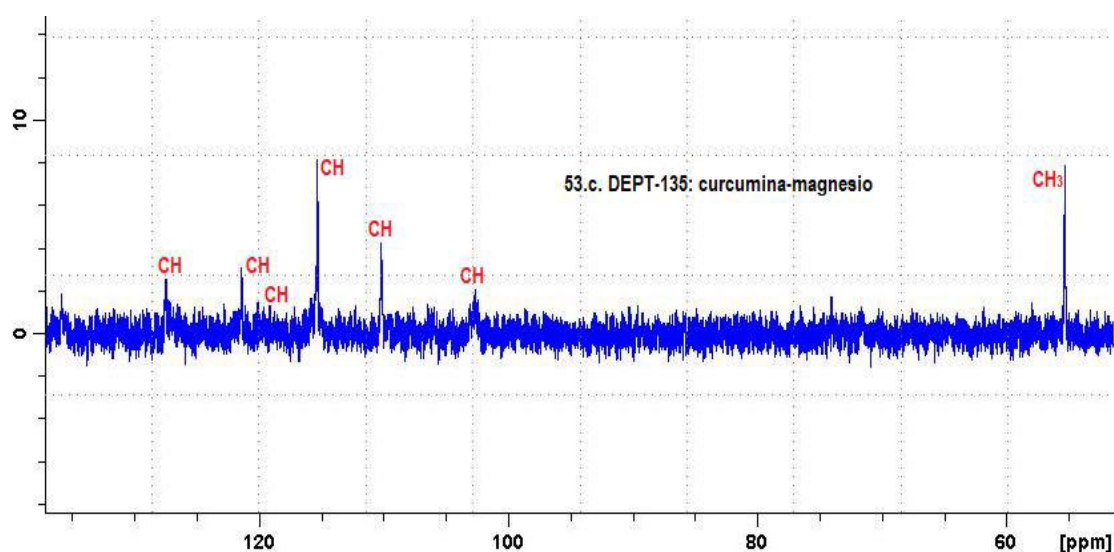


Figura 53. Asignación de los principales desplazamientos químicos de los complejos, (53.a: curcumina-zinc), (53.b: curcumina-níquel), (53.c: curcumina-magnesio) obtenido del espectro HMQC en DMSO deuterado, utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker

#### 4.2.4 Espectrometría de masas de los complejos metálicos de cobre(II), zinc(II), magnesio(II) y níquel(II).

Los complejos metálicos de curcumina, fueron caracterizados por sus espectros de masas ESI+ ( $m/z$ ) (Figura 54), los cuales mostraron picos correspondientes a los iones moleculares de cada complejo; ( $[MgL_2]^+ = 758,2408\text{uma}$ ), ( $[NiL_2]^+ = 792,1308\text{uma}$ ), ( $[CuL_2]^+ = 797,17448\text{uma}$ ), ( $[ZnL_2]^+ = 799,8839\text{uma}$ ) que confirman la formación de cuatro complejos quelatos de la curcumina con cobre(II), níquel(II), magnesio(II) y zinc(II): Bis(curcuminato)cobre(II), Bis(curcuminato)níquel(II), Bis(curcuminato)magnesio(II) y Bis(curcuminato)zinc(II), unidos a través de los dos oxígenos de cada molécula de curcuminato.

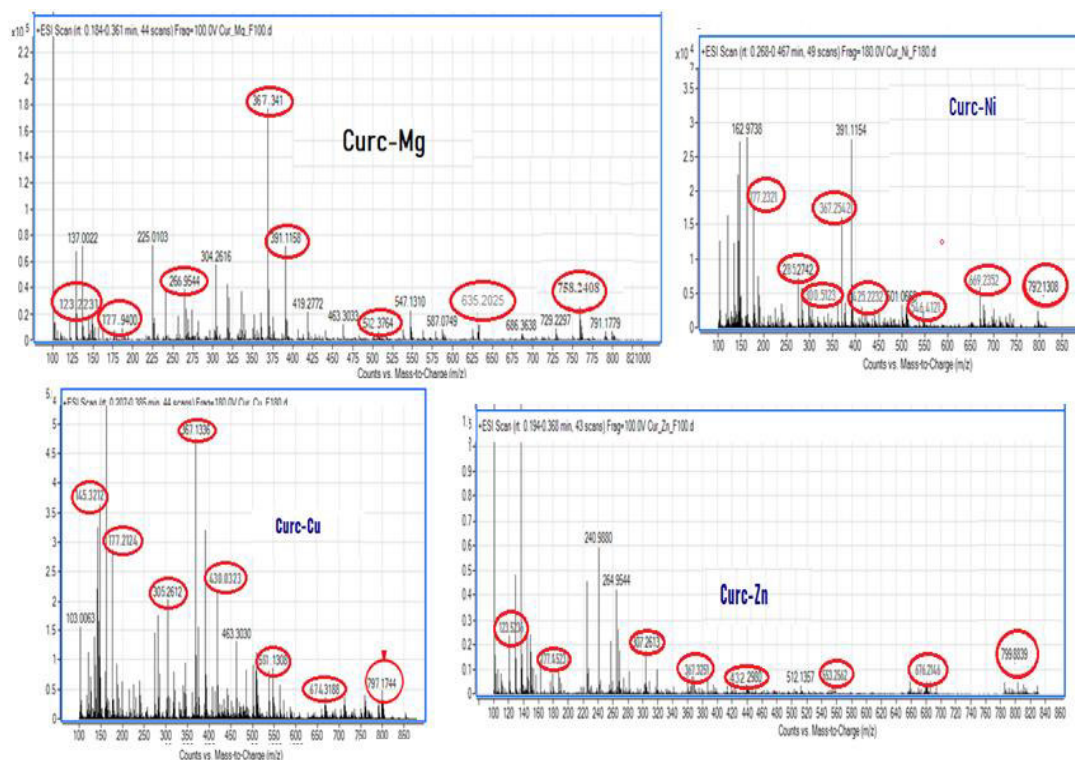
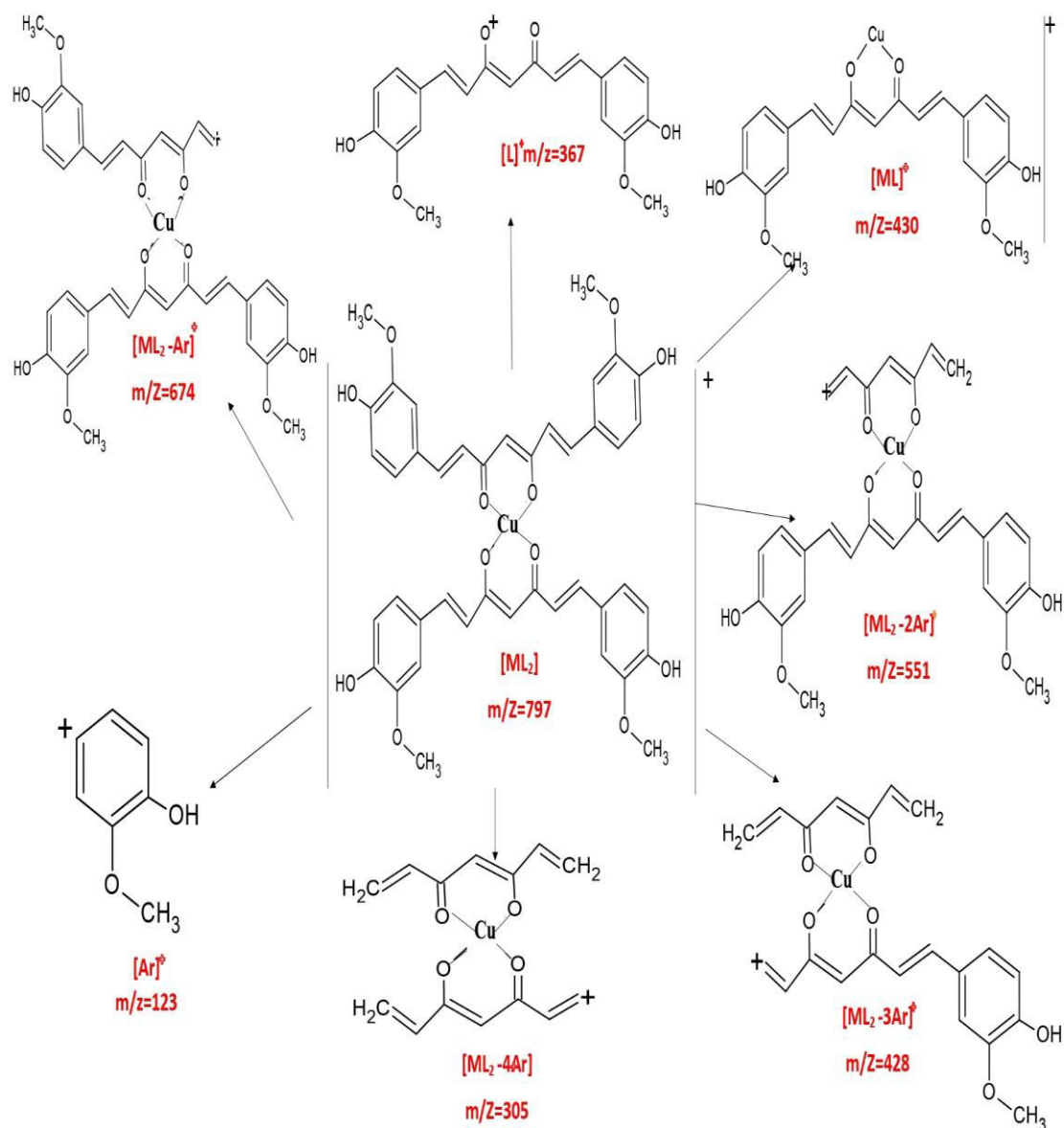


Figura 54. Espectro de masas ESI +(m/z) de los complejos. Realizado en un Espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS

También se identificaron picos que corresponden a la eliminación sucesiva de grupos arilo  $[Ar]^+$  en los complejos metálicos de cobre, zinc, magnesio y níquel. Así mismo, se han identificado algunos fragmentos derivados del complejo y del ligando. En el esquema 5 se observan los principales fragmentos de masa que han sido identificados, en el espectro de masas del complejo de curcumina-cobre.



Esquema 5. Algunos fragmentos identificados en el espectro de masas ESI+ (m/z) del complejo curcumina-cobre.

#### 4.2.5 Discusión del espectro foto electrónico de rayos-X (XPS) de los complejos de cobre, níquel, magnesio y zinc.

En la Figura 55, se observan los espectros XPS O1s de los complejos de cobre, níquel, magnesio y zinc, en el que se observó una señal intensa a 533,5eV, que corresponde al enlace (C-O) del (OCH<sub>3</sub>, OH) que es similar a la observada en la curcumina (Tabla 4). En los espectros XPS O1s de los complejos metálicos con la curcumina, también se observaron dos señales muy cercanas en energía, una que corresponde al grupo C-O-metal (531,2 eV; curcumina-Mg), (531,3 eV; curcumina-Ni), (531,6 eV; para curcumina-M; M= Cu y Zn) y la otra señal que corresponde al Grupo C=O-metal (531,4 eV; curcumina-Cu), (531,2 eV; curcumina-Zn), (531,3 eV; para curcumina-M; M= Mg y Ni), estos valores de energía son similares a los observados por otros autores para compuestos similares (Angulo et al., 2000; Moulder et al., 1992; Lino-Pacheco, 2022). En la curcumina solamente se observa una señal a 532,3 eV; lo que indica que en el estado sólido la forma predominante de la curcumina es la forma cetónica, en cambio en el complejo (preparado en solución de etanol) se forma el enlace con el metal a través del oxígeno C-O y C=O, por deprotonación del OH (de la forma enólica).

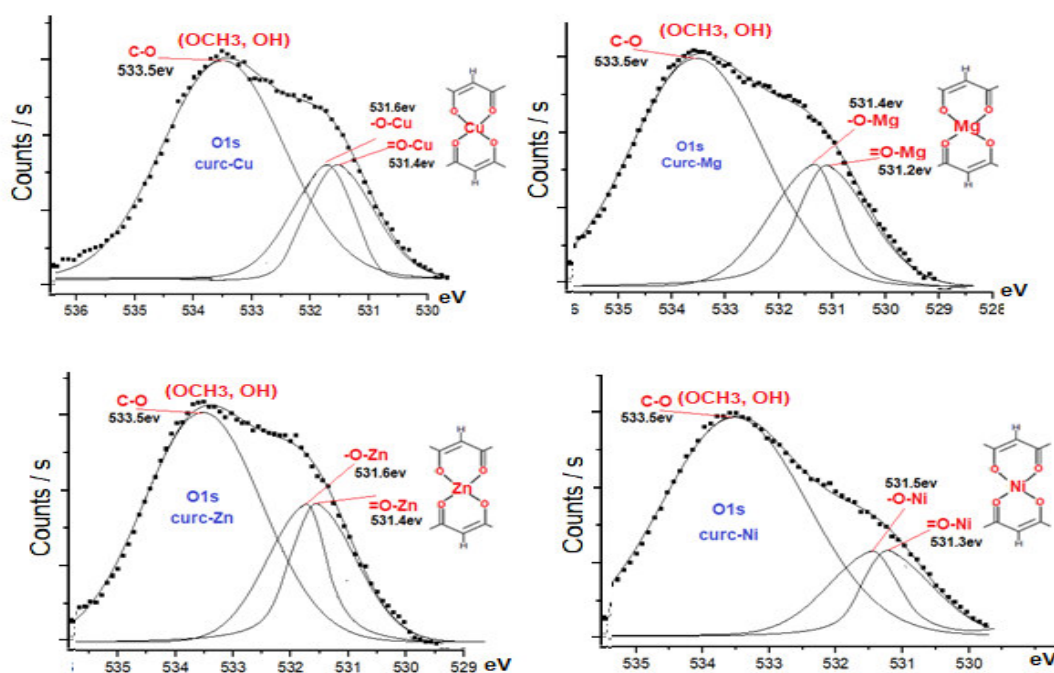


Figura 55. Espectro XPS O1s de los complejos, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS



El espectro XPS C1s (Figura 56) de los complejos de cobre, níquel, magnesio y zinc muestran dos señales muy similares a la encontrada en la curcumina (grupo bencénico y C=C; 285,1 eV), (C-O-H, C-O-C; 286,0 eV). En los complejos la señal intensa corresponde al enlace (grupo bencénico y C=C) (285,0 eV; para curcumina-M; M= Cu, Zn, Mg y Zn), la otra señal de baja intensidad corresponde al enlace (C-O-H, C-O-C), (285,9 eV; para curcumina-M; M= Cu , Mg), (286,0 eV; para curcumina-M; M= Ni y Zn). No hay cambios significativos en los espectros XPS C1S de los complejos, por tanto, la unión del metal con el ligando no involucra al carbono directamente. La señal de C=O, se observa a 286,5 eV para todos los complejos (Cu, Zn, Ni y Mg). Se encontró que la energía del grupo C=O se desplaza alrededor de 0,3 eV comparado con la señal del ligando (C=O; 286,8 eV), que demuestra la participación del resto C=O en la unión de la curcumina con los metales (Tabla 4). Estudios similares fueron observados en compuestos similares (Angulo-Cornejo, et al., 2000).

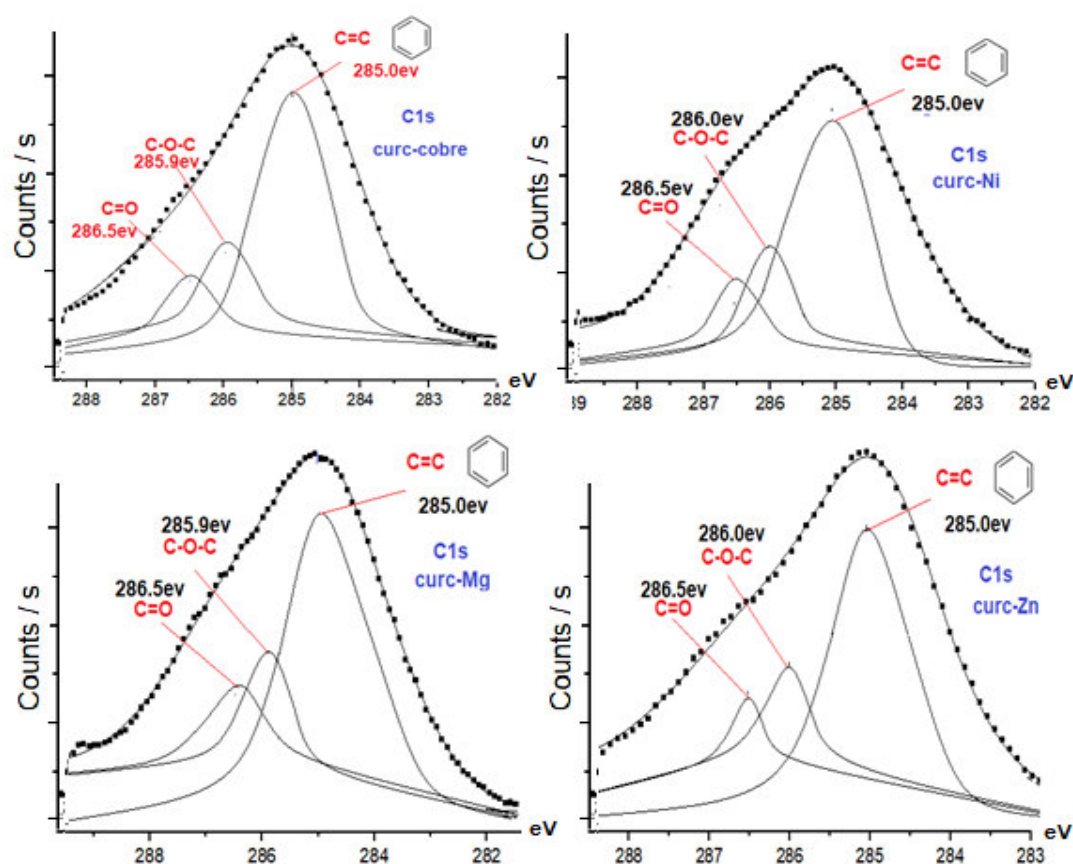


Figura 56. Espectro XPS C1s de los complejos, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS

Por otro lado, en la (Figura 57) se observa los espectros XPS ( $2p_{3/2}$ ) de cada complejo, indicando la presencia de cada metal, el  $\text{Cu}^{\text{II}}$  tiene una energía de enlace 934,86 eV, la presencia del  $\text{Mg}^{\text{II}}$  se confirma con la señal 50.52 eV, la energía de enlace a 856.18 eV corresponde a la presencia de  $\text{Ni}^{\text{II}}$ , y finalmente a la señal de 1022.8 eV se confirma la presencia de  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .

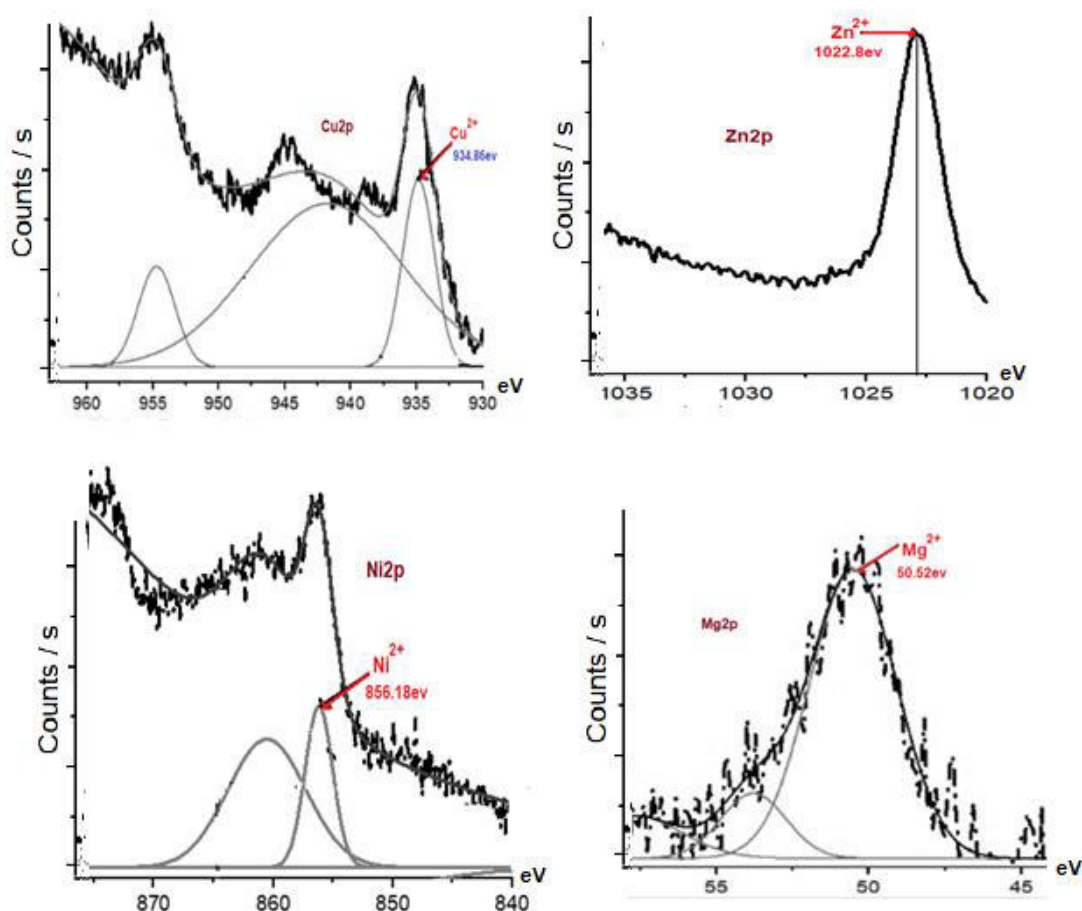
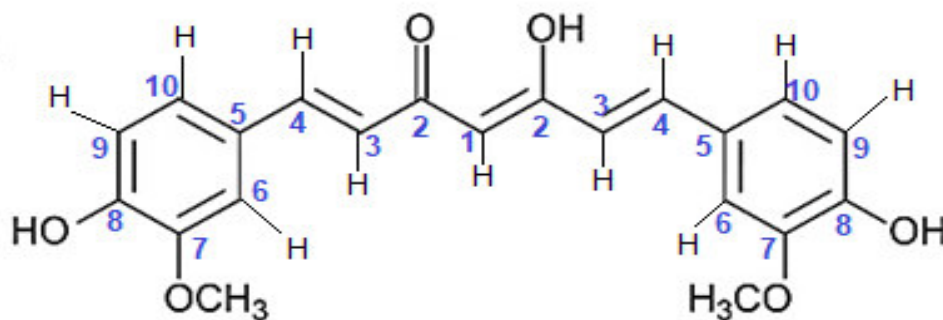


Figura 37. Espectros XPS.  $2p_{3/2}$  de los complejos, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS

Las energías de enlace (eV) observados en los espectros XPS  $\text{Cu} 2p_{3/2}$  (934,86 eV), XPS  $\text{Mg} 2p_{3/2}$  (50,52 eV), XPS  $\text{Ni} 2p_{3/2}$  (856,18 eV) y XPS  $\text{Zn} 2p_{3/2}$  (1022,8 eV) que confirma la presencia de los iones metálicos en su estado de oxidación (2+), según de reportes de la literatura similares (Angulo et al., 2000; Moulder et al., 1992; Lino-Pacheco, 2022).

### 4.3 Presentación de Resultados

#### Ligando: Curcumina



**Tabla 1.** Análisis Elemental para  $C_{21}H_{20}O_6$  (M.W: 368 g/mol). Obtenido en un microanalizador elemental Orgánico Thermo Scientific Modelo FLASH 2000 en DMSO deuterado.

<b>Calculado:</b>	C (68.48%)	H (5.43%)	O (26.09%)
<b>Obtenido:</b>	C (68.2%)	H (5.44%)	O (26.10%)

**Tabla 2.** Bandas de absorción IR más importantes del ligando curcumina. Obtenido utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity.

Asignación	Frecuencia $cm^{-1}$
O-H (fenol)	3511
O-H (enol)	3401
C-H(aromático)	3000-2930
C=O (cetona)	1628-1600
C=C	1510
C-O (fenol)	1280
C-O (O-CH3)	1030
C-H	975

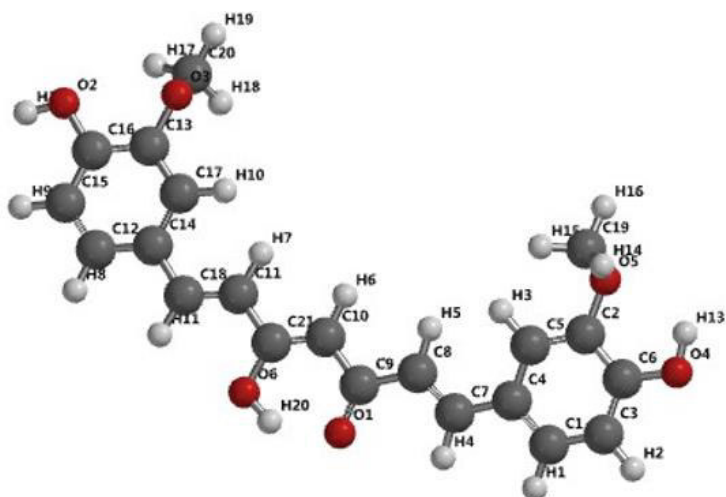


**Tabla 3.** Análisis por RMN Unidimensional y Bidimensional de la curcumina. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado.

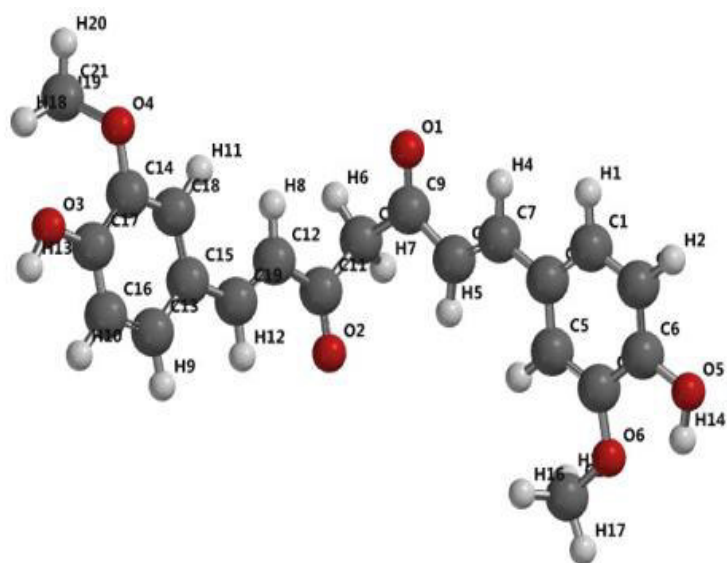
Posición	<sup>1</sup> H-RMN δ (ppm)	<sup>13</sup> C-RMN δ (ppm)	COSY	HMQC	DEPT135
<b>1</b>	6.07(s), 1H	100.9	-	H-1	CH
<b>2(OH)</b>	15.5	183.4	-	-	-
<b>3,3</b>	6.7(d), 2H	121.3	H-4	H-3	CH
<b>4,4</b>	7.5(d), 2H	140.9	H-3	H-4	CH
<b>5,5</b>	-	126.5	-	-	-
<b>6,6</b>	7.32(s), 2H	111.5	-	H-6	CH
<b>7,7</b>	-	148.3	-	-	-
<b>8,8(OH)</b>	9.6(s), 2H	149.5	-	-	-
<b>9,9</b>	6.8(d), 2H	115.9	H-10	H-9	CH
<b>10,10</b>	7.13(dd), 2H	123.3	H-9	H-10	CH
<b>OCH3</b>	3.9(s), 6H	55.9	-	-	CH3

**Tabla 4.** Fragmentos más importantes del espectro de masa ESI de la curcumina. Realizado en un Espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS

Ion molecular principal [M+H] <sup>+</sup> m/z: 369.1242	Fragmentos importantes m/z
	245.2113
	177.9401
	123.1252
	145.1252



FORMA ENOL DE LA CURCUMINA

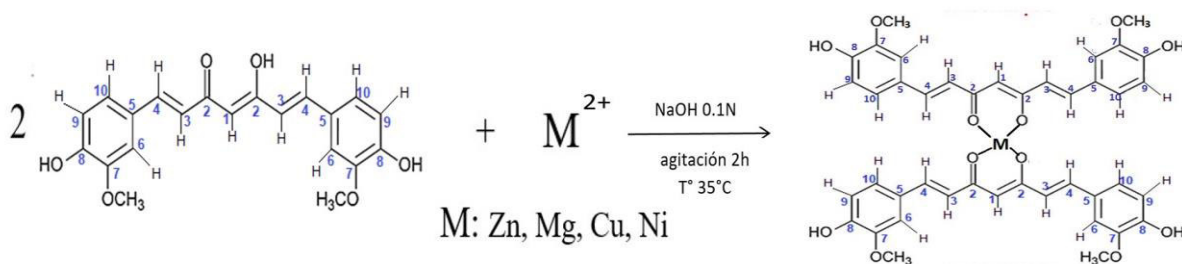


FORMA CETO CURCUMINA

**Tabla 5.** Funciones de Fukui nucleofílicas  $f^+$  y electrofílicas  $f^-$  para las dos formas de la curcumina.

Forma enol			Forma ceto		
	$f^+$ nucleofílica	$f^-$ electrofílica		$f^+$ nucleofílica	$f^-$ electrofílica
C1	0.179	-0.132	C1	0.032	0.036
C2	-0.261	0.295	C2	0.008	0.038
C3	0.14	-0.109	C3	0.007	0.021
C4	-0.024	0.034	C4	-0.021	0.065
C5	0.196	-0.148	C5	0.027	-0.003
C6	-0.145	0.241	C6	0.051	0.056
C7	0.263	-0.126	C7	0.096	-0.014
C8	0.061	-0.025	C8	-0.005	0.09
C9	-0.012	0.073	C9	0.056	-0.009
O1	0.318	0.209	O1	0.069	0.044
C10	-0.001	0.108	C10	-0.019	-0.004
C11	0.097	-0.052	C11	0.067	-0.009
O2	0.184	0.123	O2	0.075	0.03
C12	-0.232	0.267	C12	0.006	0.062
C13	-0.018	0.027	C13	0.032	0.029
C14	0.122	-0.098	C14	0.011	0.031
C15	-0.153	0.258	C15	-0.02	0.045
C16	0.181	-0.139	C16	0.008	0.014
C17	0.259	-0.111	C17	0.055	0.047
C18	0.485	-0.414	C18	0.032	-0.002
C19	0.364	-0.344	C19	0.104	-0.002
O3	0.481	0.408	O3	0.024	0.046
O4	0.366	0.349	O4	0.006	0.02
O5	0.35	0.36	O5	0.026	0.066
O6	0.352	0.364	O6	0.01	0.033
C20	0.464	-0.397	C20	-0.004	-0.009
C21	-0.082	0.153	C21	-0.005	-0.007
H1	-0.119	0.15	H1	0.013	0.022
H2	-0.108	0.15	H2	0.021	0.025
H3	-0.111	0.125	H3	0.004	0.014
H4	-0.115	0.151	H4	0.016	0.017
H5	-0.078	0.106	H5	0.013	0.009
H6	-0.08	0.116	H6	0.025	0.015
H7	-0.088	0.12	H7	0.029	0.014
H8	-0.119	0.153	H8	0.018	0.008
H9	-0.102	0.146	H9	0.014	0.016
H10	-0.113	0.128	H10	0.021	0.02
H11	-0.115	0.153	H11	0.008	0.011
H12	-0.276	0.304	H12	0.018	0.012
H13	-0.27	0.296	H13	0.014	0.016
H14	-0.166	0.183	H14	0.011	0.017
H15	-0.174	0.173	H15	0.003	0.012
H16	-0.16	0.188	H16	0	0.009
H17	-0.165	0.179	H17	0.015	0.02
H18	-0.171	0.179	H18	0.006	0.006
H19	-0.161	0.189	H19	0.005	0.009
H20	-0.249	0.267	H20	0.015	0.015

### 4.3.1 Complejos: (curcumina-níquel, curcumina-cobre, curcumina-magnesio, curcumina-zinc)



**Tabla 6.** Rendimiento de reacción y punto de fusión de los complejos.

Complejos	Rendimiento de la reacción.	Punto de fusión
Mg(Curc.) <sub>2</sub>	75%	>184°C
Zn(Curc.) <sub>2</sub>	85%	
Ni(Curc.) <sub>2</sub>	68%	
Cu(Curc.) <sub>2</sub>	81%	

**Tabla 7.** Datos de Máximo de absorción UV-Vis de la curcumina y sus complejos. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.

Componente	Picos UV-Vis(nm)	
Curcumina	486	
Curc-Ni	428	435
Curc-Cu	426	449
Curc-Mg	429	439
Curc-Zn	432	441

**Tabla 8.** Fracciones molares y absorbancias del complejo de cobre en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.

N°	Vol. Metal (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	Vol. Ligando (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	CT Metal (M)	CT Ligando (M)	$X_M$	$X_L$	426 nm	449 nm	486 nm
1	10	0	$3.91 \times 10^{-5}$	0	1	0	0.10	0.04	0.02
2	8	2	$5.02 \times 10^{-5}$	$9.40 \times 10^{-4}$	0.7	0.2	0.11	0.06	0.03
3	6	4	$5.86 \times 10^{-5}$	$6.63 \times 10^{-4}$	0.6	0.3	0.13	0.09	0.06
4	4	6	$7.04 \times 10^{-5}$	$4.70 \times 10^{-4}$	0.5	0.4	0.13	0.10	0.05
5	3	7	$8.79 \times 10^{-5}$	$3.76 \times 10^{-4}$	0.4	0.5	0.16	0.13	0.08
6	2	8	$1.17 \times 10^{-4}$	$3.14 \times 10^{-4}$	0.3	0.6	0.22	0.19	0.12
7	1	9	$7.04 \times 10^{-4}$	$2.69 \times 10^{-4}$	0.2	0.7	0.17	0.17	0.10
8	0	10	0	$2.09 \times 10^{-4}$	0	1	0.21	0.35	0.58

**Tabla 9.** Fracciones molares y absorbancias del complejo de níquel en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.

N°	Vol. Metal (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	Vol. Ligando (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	CT Metal (M)	CT Ligando (M)	$X_M$	$X_L$	428 nm	435 nm	486 nm
1	10	0	$3.91 \times 10^{-5}$	0	1	0	0.108	0.043	0.019
2	8	2	$5.02 \times 10^{-5}$	$9.40 \times 10^{-4}$	0.78	0.22	0.115	0.072	0.028
3	6	4	$5.86 \times 10^{-5}$	$6.63 \times 10^{-4}$	0.67	0.33	0.135	0.100	0.055
4	4	6	$7.04 \times 10^{-5}$	$4.70 \times 10^{-4}$	0.56	0.44	0.133	0.103	0.056
5	3	7	$8.79 \times 10^{-5}$	$3.76 \times 10^{-4}$	0.44	0.56	0.168	0.137	0.085
6	2	8	$1.17 \times 10^{-4}$	$3.14 \times 10^{-4}$	0.33	0.67	0.227	0.201	0.128
7	1	9	$7.04 \times 10^{-4}$	$2.69 \times 10^{-4}$	0.22	0.78	0.180	0.178	0.102
8	0	10	0	$2.09 \times 10^{-4}$	0	1	0.213	0.353	0.581

**Tabla 10.** Fracciones molares y absorbancias del complejo de magnesio en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.

N°	Vol. Metal (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	Vol. Ligando (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	CT Metal (M)	CT Ligando (M)	$X_M$	$X_L$	429 nm	439 nm	486 nm
1	10	0	$3.91 \times 10^{-5}$	0	1	0	0.101	0.101	0.021
2	8	2	$5.02 \times 10^{-5}$	$9.40 \times 10^{-4}$	0.78	0.22	0.111	0.118	0.032
3	6	4	$5.86 \times 10^{-5}$	$6.63 \times 10^{-4}$	0.67	0.33	0.123	0.125	0.05
4	4	6	$7.04 \times 10^{-5}$	$4.70 \times 10^{-4}$	0.56	0.44	0.135	0.133	0.056
5	3	7	$8.79 \times 10^{-5}$	$3.76 \times 10^{-4}$	0.44	0.56	0.158	0.168	0.09
6	2	8	$1.17 \times 10^{-4}$	$3.14 \times 10^{-4}$	0.33	0.67	0.225	0.227	0.133
7	1	9	$7.04 \times 10^{-4}$	$2.69 \times 10^{-4}$	0.22	0.78	0.17	0.18	0.105
8	0	10	0	$2.09 \times 10^{-4}$	0	1	0.212	0.213	0.55

**Tabla 11.** Fracciones molares y absorbancias del complejo de zinc en etanol. Obtenido en un Espectrofotómetro 10S UV/Vis, usando etanol como solvente.

N°	Vol. Metal (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	Vol. Ligando (mL) $3.91 \times 10^{-5} M$	CT Metal (M)	CT Ligando (M)	$X_M$	$X_L$	432 nm	441 nm	486 nm
1	10	0	$3.91 \times 10^{-5}$	0	1	0	0.107	0.105	0.019
2	8	2	$5.02 \times 10^{-5}$	$9.40 \times 10^{-4}$	0.78	0.22	0.12	0.123	0.03
3	6	4	$5.86 \times 10^{-5}$	$6.63 \times 10^{-4}$	0.67	0.33	0.126	0.13	0.04
4	4	6	$7.04 \times 10^{-5}$	$4.70 \times 10^{-4}$	0.56	0.44	0.14	0.138	0.055
5	3	7	$8.79 \times 10^{-5}$	$3.76 \times 10^{-4}$	0.44	0.56	0.153	0.171	0.09
6	2	8	$1.17 \times 10^{-4}$	$3.14 \times 10^{-4}$	0.33	0.67	0.23	0.232	0.136
7	1	9	$7.04 \times 10^{-4}$	$2.69 \times 10^{-4}$	0.22	0.78	0.15	0.16	0.1
8	0	10	0	$2.09 \times 10^{-4}$	0	1	0.21	0.213	0.51

**Tabla 12.** Composición curcumina-metal (cobre, zinc, níquel, magnesio)

	$X_L$	$X_M$	$n = X_L / X_M$
<b>Cu</b>	0.67	0.33	2
<b>Ni</b>	0.67	0.33	2
<b>Zn</b>	0.67	0.33	2
<b>Mg</b>	0.67	0.33	2

**Tabla 13.** Análisis elemental de los complejos: cobre, zinc, níquel y magnesio. Obtenido en un microanalizador elemental Orgánico Thermo Scientific Modelo FLASH 2000 en DMSO deuterado.

COMPLEJO	Peso Molecular		%C		%H		%O		%M	
	Calc.	Enco.	Calc.	Enco.	Calc.	Enco.	Calc.	Enco.	Calc.	Enco.
Cu(Curc.) <sub>2</sub>	799.50	799.17	63.04	62.89	5.00	4.86	24.01	23.89	7.94	7.89
Mg(Curc.) <sub>2</sub>	760.00	759.24	66.32	65.77	5.26	4.90	25.27	25.20	3.19	3.10
Zn(Curc.) <sub>2</sub>	801.40	799.88	62.88	60.92	4.98	4.40	23.99	23.20	8.15	8.10
Ni(Curc.) <sub>2</sub>	794.6	792.13	63.43	62.	5.03	4.89	24.16	23.98	7.37	7.20

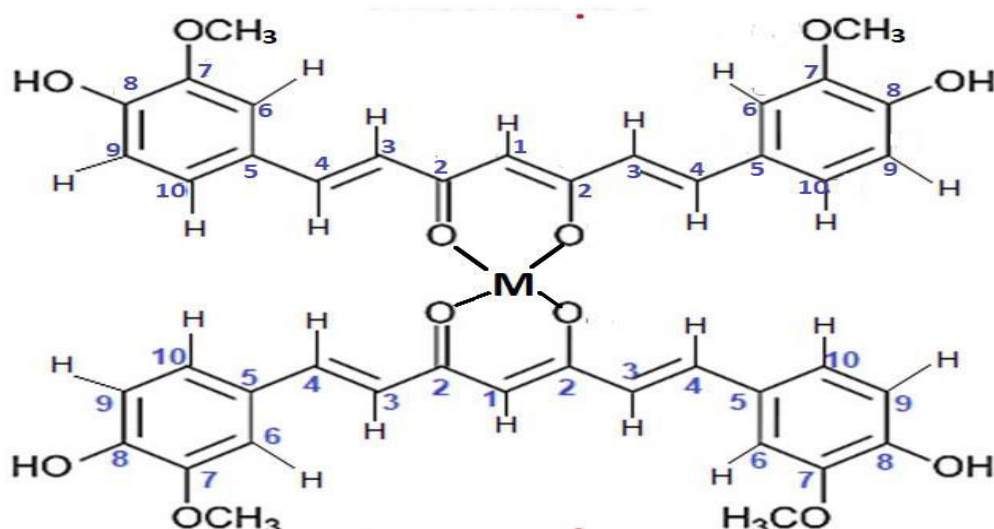
**Tabla 14.** Bandas de absorción IR más importantes de los complejos: cobre, zinc, níquel y magnesio. Obtenido utilizando un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR affinity.

Asignación	Frecuencia cm <sup>-1</sup>			
	Ni(Curc.) <sub>2</sub>	Mg(Curc.) <sub>2</sub>	Zn(Curc.) <sub>2</sub>	Cu(Curc.) <sub>2</sub>
Estiramiento(O-H)	3445	3425	3425	3425
O-H (enol)	-	-	-	-
C-H(aromático)	2928-2822	2995-2830	2926-2821	2999-2832
C=O	1621-1582	1620-1591	1622-1583	1618-1590
C=C	1491	1502	1490	1503
C-O (fenol)	1277	1275	1278	1277
C-O (O-CH <sub>3</sub> )	1027	1027	1027	1028
C-H	975	975	975	970

**Tabla 15.** Análisis por RMN unidimensional de los complejos: zinc, níquel y magnesio. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado.

Posición	<sup>1</sup> H-RMN			<sup>13</sup> C-RMN		
	δ (ppm)			δ (ppm)		
	Zn(Curc.) <sub>2</sub>	Ni(Curc.) <sub>2</sub>	Mg(Curc.) <sub>2</sub>	Zn(Curc.) <sub>2</sub>	Ni(Curc.) <sub>2</sub>	Mg(Curc.) <sub>2</sub>
C-1	5,57	5,57	5,58	102,5	103,2	103
C-2	-	-	-	183,1	182	182,9
C-3	6,66	6,67	6,61	121,2	121,6	121,4
C-4	7,40	7,41	7,29	139,5	141,0	141,4
C-5	-	-	-	126,3	126	126,8
C-6	7,23	7,24	7,19	111	111,6	111,2
C-7	-	-	-	148	152,2	147,9
C-8	9,58	9,57	9,6	149	146,5	148,2
C-9	6,76	6,77	6,76	115	116	115,6
C-10	7,05	7,06	6,99	123,3	122,6	122,4
OCH3	3,88	3,89	3,88	55,7	55,6	55,4

Ver molécula adjunta.





**Tabla 16.** Análisis por RMN Bidimensional de los complejos: zinc, níquel y magnesio. Utilizando un espectrómetro de RMN Avance III 400 Plus Bruker en DMSO deuterado.

Posición	Zn(Curc.) <sub>2</sub> , Ni(Curc.) <sub>2</sub> , Mg(Curc.) <sub>2</sub>		
	COSY	HMQC	DEPT135
C-1	-	H-1	CH
C-2	-	-	-
C-3	H-4	H-3	CH
C-4	H-3	H-4	CH
C-5	-	-	-
C-6	-	H-6	CH
C-7	-	-	-
C-8	-	-	-
C-9	H-10	H-9	CH
C-10	H-9	H-10	CH
OCH3	-	-	CH3

**Tabla 17.** Fragmentos más importantes del espectro de masa ESI de los complejos: cobre, zinc, magnesio y níquel. Realizado en un espectrofotómetro Agilent 8900 ICPMS/MS

Asignaciones	Complejos (m/z)			
	[CuL <sub>2</sub> ]	[NiL <sub>2</sub> ]	[ZnL <sub>2</sub> ]	[MgL <sub>2</sub> ]
[ML <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	797.1744	792.1302	799.8839	758.2408
[ML] <sup>+</sup>	430.2612	425.2232	432.29800	391.1158
[ML <sub>2</sub> -Ar] <sup>+</sup>	674.3188	669.2352	676.2146	635.2025
[ML <sub>2</sub> -2Ar] <sup>+</sup>	551.1308	546.4121	553.2562	512.3764
[ML <sub>2</sub> -3Ar] <sup>+</sup>	428.3120	423.123	430.2120	389.1023
[ML <sub>2</sub> -4Ar] <sup>+</sup>	305.2612	300.2331	307.2613	266.9544
[L] <sup>+</sup>	367.1336	367.2542	367.3251	367.3410
Fragmentos del ligando.	145.3212, 177.2124	177.2331, 285.2742	123.5236, 177.4523	123.2231, 177.9400

**Tabla 18.** Energías de enlace del O1s. para la curcumina y complejos: zinc, níquel, magnesio y cobre. Realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS

Grupo funcional		Curc. (eV)	CuL <sub>2</sub> (eV)	NiL <sub>2</sub> (eV)	ZnL <sub>2</sub> (eV)	MgL <sub>2</sub> (eV)
C-O		533.5	533.5	533.5	533.5	533.5
C=O	C-O-M	532.3	531.6	531.5	531.6	531.4
	C=O-M		531.4	531.3	531.4	531.2

**Tabla 19.** Energías de enlace del C1s. para la curcumina y complejos: zinc, níquel, magnesio y cobre. realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS

Grupo funcional	Curc. (eV)	CuL <sub>2</sub> (eV)	NiL <sub>2</sub> (eV)	ZnL <sub>2</sub> (eV)	MgL <sub>2</sub> (eV)
Ar. CH=CH	285.1	285.0	285.0	285.0	285.0
C-O-H C-O-C	286.0	285.9	286.0	286.0	285.9
C=O	286.8	286.5	286.5	286.5	286.5

**Tabla 20.** Energías de enlace XPS (2p<sub>3/2</sub>) para cada metal, zinc, níquel, magnesio y cobre, realizado en un Espectrómetro INA-X SPECS.

Metal	Energía de enlace (eV)
Zn <sup>2+</sup>	1022.8
Ni <sup>2+</sup>	856.18
Mg <sup>2+</sup>	50.52
Cu <sup>2+</sup>	934.86

## CAPÍTULO 5: ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

### 5.1 Discusión del ensayo de actividad antibacteriana de la curcumina y sus complejos de zinc, magnesio y cobre.

Las actividades antibacterianas in vitro de la curcumina y sus complejos se estudiaron utilizando el método Kirby-Bauer (método de difusión en Agar) (Bauer *et al.*, 1966). La eficacia antimicrobiana se mide en función del crecimiento en mm de zonas de inhibición alrededor de cada pocillo, utilizando como blanco pocillos de 6mm, como control se utilizó el antibiótico gentamicina un poderoso agente antibacteriano.

Se prepararon diferentes concentraciones (100%, 75%, 50% y 25%) de curcumina para evaluar su actividad contra *Escherichia coli* (bacteria gramnegativa) con cepa tipo ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus* (bacteria grampositiva) con cepa tipo ATCC 25923, los resultados mostraron que la curcumina presenta actividad, frente a *Escherichia coli* a las concentraciones de 100% y 75%, los halos de crecimiento de inhibición fueron; (10mm, 100%) y (9mm, 75%), no se observa actividad a 50% y 25%, porque los halos de inhibición se mantienen en 6mm. (Figura 58)

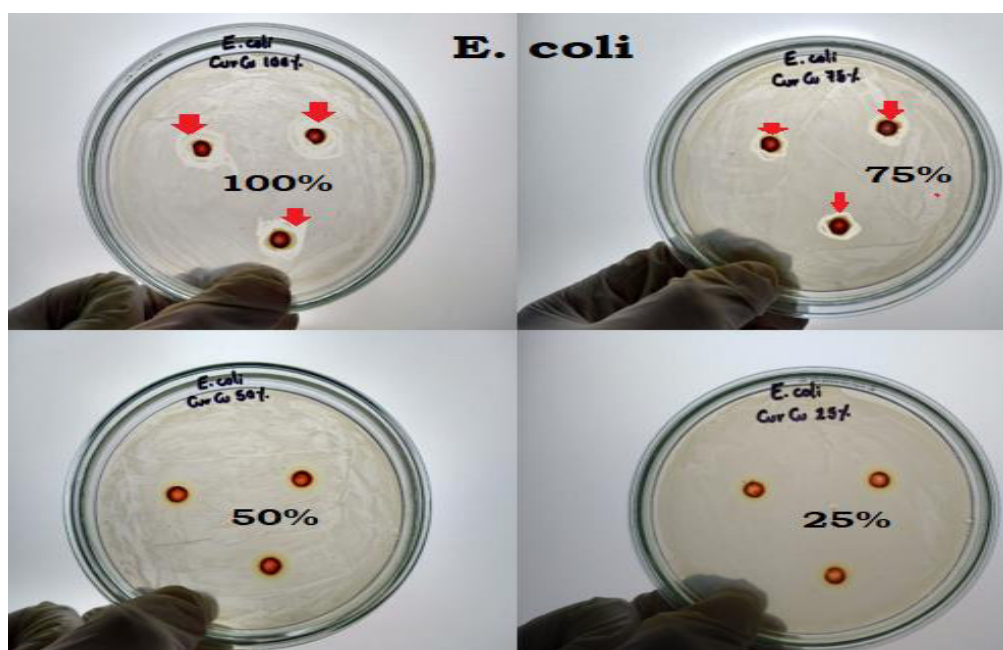


Figura 58. Halos de inhibición producidos por la curcumina en DMSO al 100%, 75%, 50% y 25% sobre *Escherichia coli* con cepa tipo ATCC 25922, mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

**Tabla 21.** Diámetro de los halos de inhibición (mm) de la curcumina frente a *Escherichia coli*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

Muestras	Microorganismo: <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)					
	Control Gentamicina 30g/mL	Blanco (mm)	100% (mm)	75% (mm)	50% (mm)	25% (mm)
Curcumina	19	6	10	9	6	6
	19	6	10	9	6	6
	19	6	10	9	6	6

Frente a *Staphylococcus aureus* la curcumina presenta actividad a las diferentes concentraciones, se observa un crecimiento en el diámetro del área de inhibición de (11 mm, 100%), (10 mm, 75%), (9 mm, 50%) y (8 mm, 25%), estas propiedades antimicrobianas han sido observadas en otras investigaciones (García et al., 2017), (Figura 59).

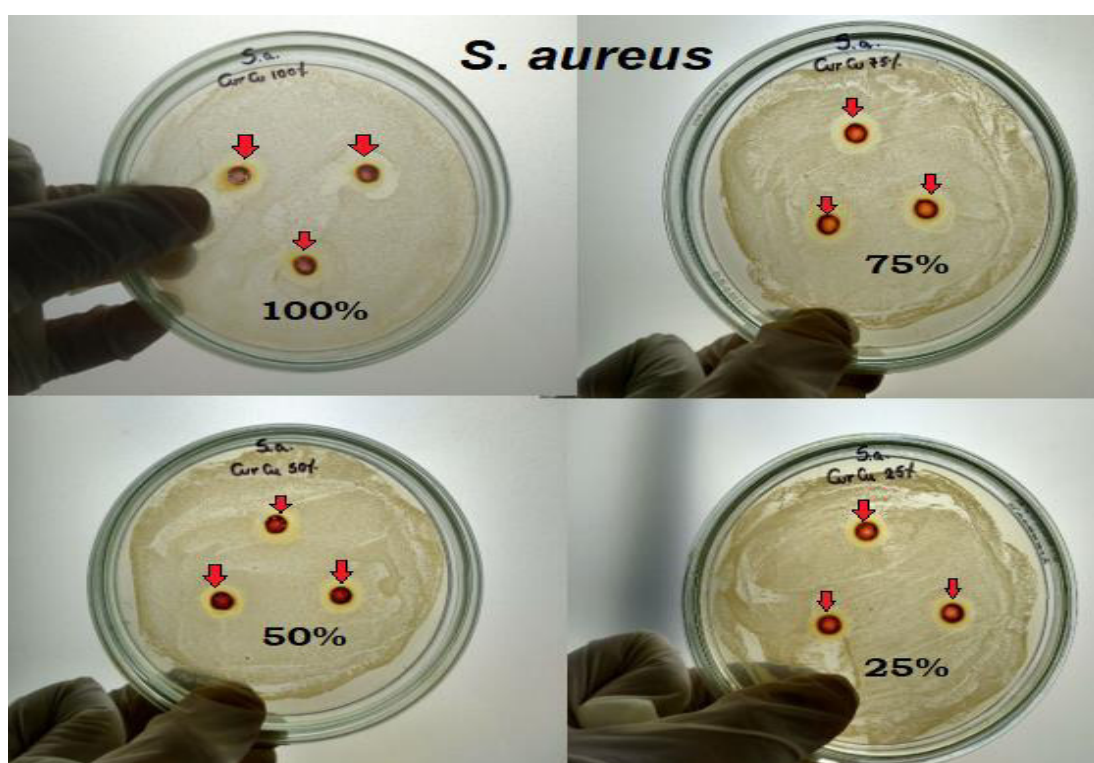


Figura 59. Halos de inhibición producidos por la curcumina en DMSO al 100%, 75%, 50%, 25% sobre *Staphylococcus aureus* con cepa tipo ATCC 25923. Mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

**Tabla 22.** Diámetro de los halos de inhibición (mm) de la curcumina frente a *Staphylococcus aureus*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

Muestras	Microorganismo: <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)					
	Control Gentamicina 30g/mL	Blanco (mm)	100% (mm)	75% (mm)	50% (mm)	25% (mm)
Curcumina	19	6	11	10	9	8
	19	6	11	10	9	9
	19	6	12	10	9	9

Se concluye entonces que la curcumina presenta mayor actividad frente a las bacterias Gram positivas, la efectividad depende de la concentración, cuanto mayor sea la concentración de la muestra mayor será su utilidad como agente antibacteriano, estas propiedades antimicrobianas han sido observadas en (Vásquez et al., 2021), (García et al., 2017).

## 5.2 Discusión del ensayo de actividad antibacteriana de los complejos metálicos de zinc, cobre y magnesio

Se prepararon complejos de curcumina con metales zinc, cobre y magnesio en DMSO a las mismas concentraciones de (100%, 75%, 50% y 25%) para evaluar la actividad antimicrobiana frente a las mismas cepas de bacterias. *Escherichia coli*, con cepa tipo ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* con cepa tipo ATCC 25923, los resultados mostraron que los complejos metálicos de curcumina no presentan actividad frente a *Escherichia coli*, no existe formación de halo de inhibición en ninguna de las concentraciones, no hay variación del diámetro del pocillo de los complejos dado que se mantiene en 6 mm (Figura 60).

Además, se puede observar que no hay ninguna variación del diámetro del pocillo de todos los complejos en comparación con el blanco(6 mm).

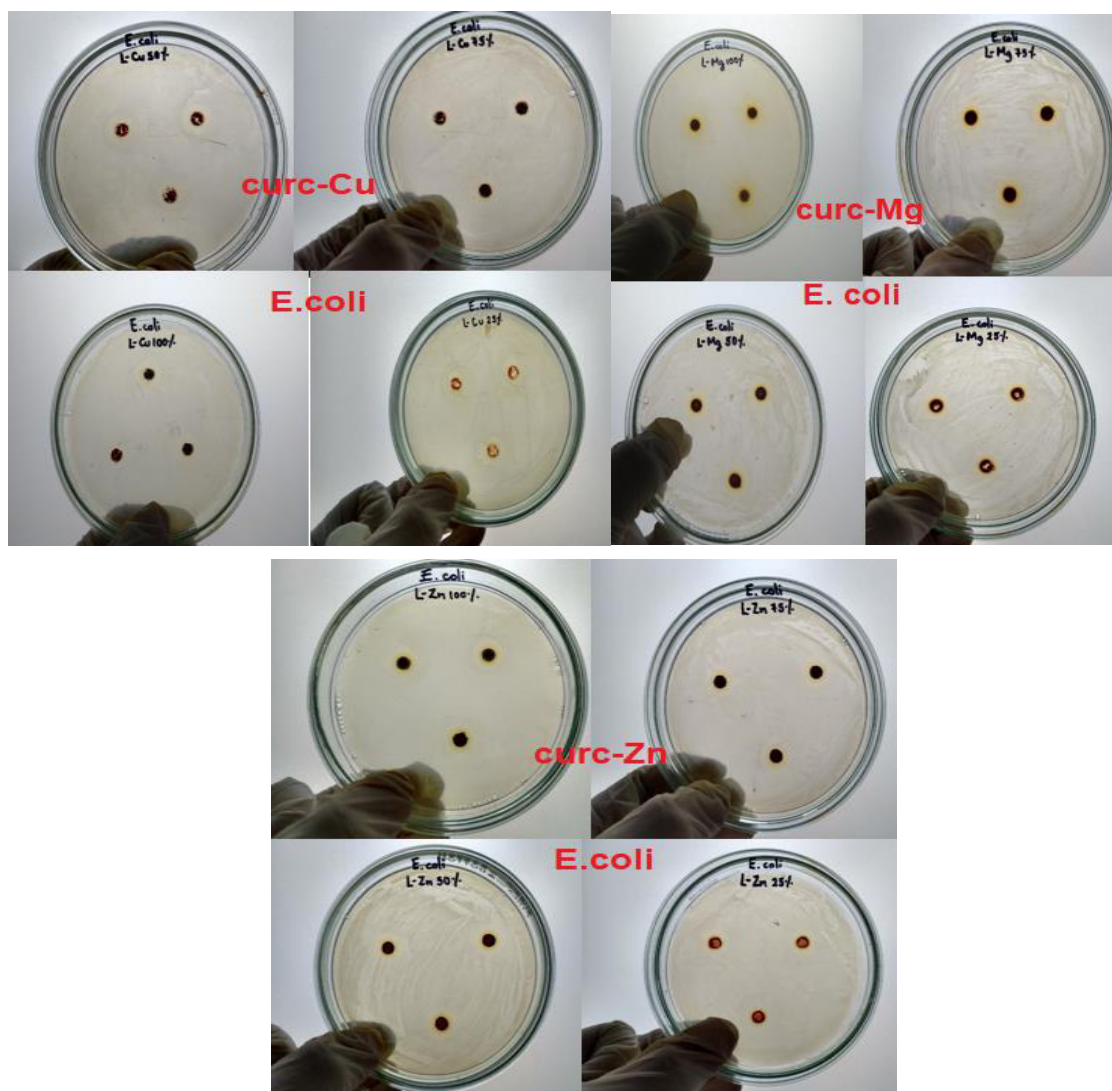


Figura 60. Halos de inhibición negativa de los complejos zinc, cobre y magnesio frente a *Escherichia coli* con cepa tipo ATCC 25922 en DMSO al 100%, 75%, 50%, 25%, mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

Los complejos metálicos de curcumina con (cobre, zinc y magnesio) también se evaluaron su actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* a las concentraciones de (100%, 75%, 50% y 25%).(Figura 61)

Contra *Staphylococcus aureus* a las concentraciones de (100%, 75%, 50% y 25%), el complejo curcumina-cobre presenta actividad frente a *Staphylococcus aureus* a las concentraciones de (8 mm, 100%), (8 mm, 75%) y (7 mm, 50%) en comparación con la curcumina, a la concentración de 25% este complejo no presenta actividad no hay variación del halo de inhibición y se mantiene en (6 mm). La actividad antibacteriana del complejo curcumina-



magnesio, resulto positiva frente a *Staphylococcus aureus* a las concentraciones de (9 nm, 100%), (9 nm, 75%), (8 nm, 50%) y (7 nm, 25%), la actividad fue menor en comparación con la curcumina. El complejo curcumina-zinc mostró actividad frente a *Staphylococcus aureus* a las concentraciones de (11 mm, 100%), (10 mm, 75%), (11 mm, 50%) y (10 mm, 25%); en comparación con la curcumina libre este complejo es mucho más eficaz al 50% y 25%, a las concentraciones de 100% y 75% prácticamente son similares, lo que demuestra que el complejo curcumina-zinc es mucho más eficaz a bajas concentraciones con relación a la curcumina, debido a su configuración  $Zn^{II}$  ( $3d^{10}$ ), estos resultados concuerdan con los encontrados en el trabajo de Prasad & Lall (2022).

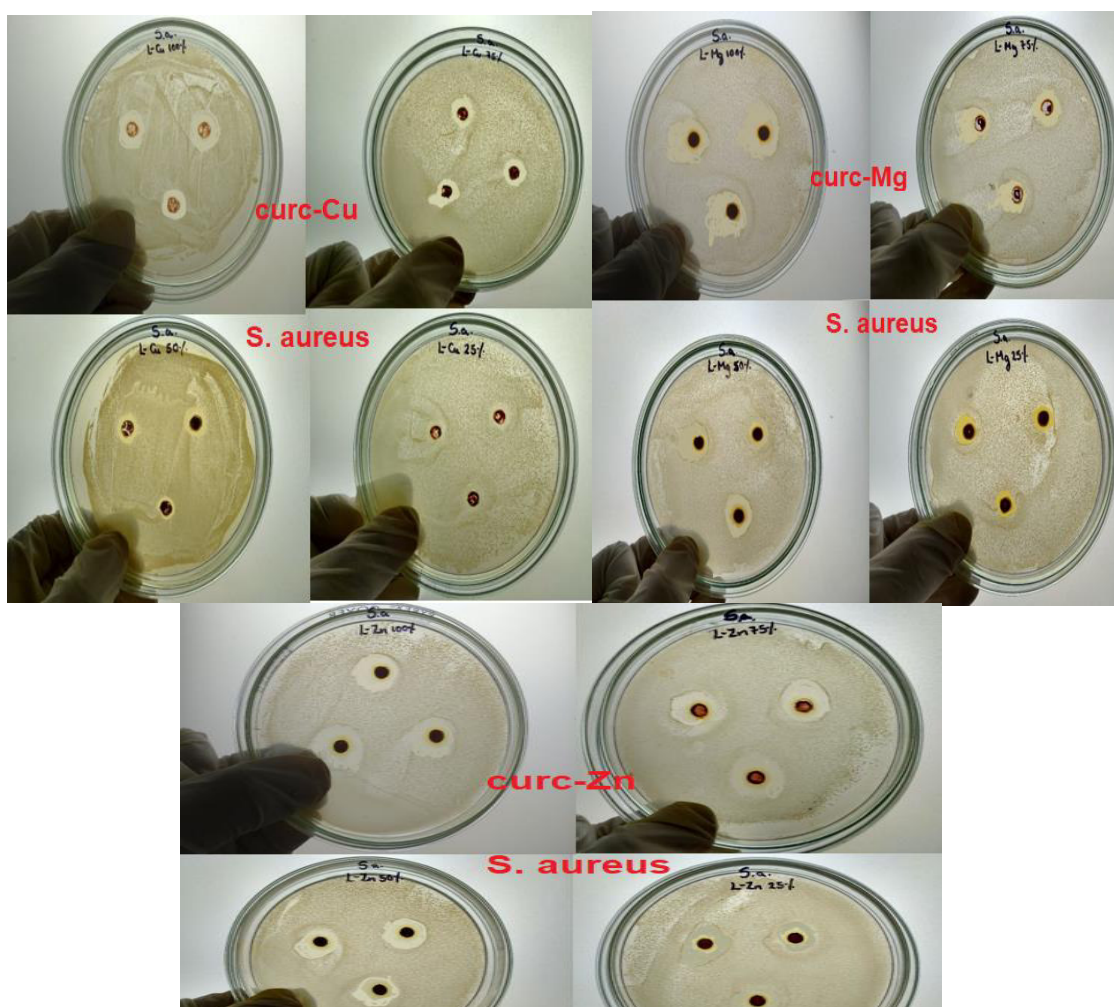


Figura 61. Halos de inhibición producidos por los complejos de cobre, magnesio y zinc en DMSO al 100%, 75%, 50%, 25% sobre *Staphylococcus aureus* con cepa tipo ATCC 25923. Mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

**Tabla 23.** Diámetro de los halos de inhibición (mm) de los complejos de zinc, cobre y magnesio frente a *Staphylococcus aureus*, determinado mediante el método de difusión en Agar. (Laboratorio de Control Analítico de la UNMSM)

Muestras	Microorganismo: <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)					
	Control Gentamicina 30g/mL	Blanco (mm)	100% (mm)	75% (mm)	50% (mm)	25% (mm)
Curc- Cobre	19	6	8	8	6	6
	19	6	8	8	7	6
	19	6	9	8	7	6
Curc-Zinc	19	6	10	10	9	9
	19	6	11	10	9	9
	19	6	11	10	10	9
Curc- Magnesio	19	6	10	9	8	7
	19	6	9	9	8	7
	19	6	9	9	8	7

## CONCLUSIONES

- ❖ Se han preparado complejos de curcumina en la relación estequiométrica metal/ligando (1:2)  $ML_2$ , con los metales cobre(II), magnesio(II), zinc(II) y níquel(II). En estos complejos la curcumina actúa en su forma enólica, la que se desprotona para unirse al ion metálico formando cada una un anillo quelato de 6 miembros a través de 2 oxígenos que provienen de la forma enólica.



- ❖ De acuerdo con los resultados del estudio de resonancia magnética nuclear se concluye que los complejos de níquel(II), zinc(II) y magnesio(II) son diamagnéticos. El complejo de níquel(II) es consistente con una estructura cuadrada plana de acuerdo con la Teoría del campo de los ligandos (Angulo-Cornejo & Beyer, 2010).

### **Agradecimiento:**

Especial agradecimiento a la Universidad de Burgos España y a la Universidad de Málaga- España, por realizar el análisis de mis muestras.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Angelice, R. (1979). Técnica y Síntesis en Química Inorgánica. (2da. Edición) Editorial. Reverté S.A. España. 139 -145.
- Angulo-Cornejo, J. (1986). Síntesis y caracterización del compuesto de coordinación del mercurio (II) y la curcumina (Tesis de Químico). Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Angulo-Cornejo, J., & Beyer L. (2010). Química de Coordinación. (1ra edición en español), Universidad Nacional de Ingeniería, Ediciones Universitarias, Lima Perú.
- Angulo-Cornejo, J., Lino-Pacheco, M., Richter, R., Hennig, L., Hallmaier, K., & Beyer, L. (2000). Metal chelates of N-benzothiazol-2-y I, N-benzoxazol-2-y-I and N-(1H-benzimidazol-2-y-I)-benzamide. *Inorgánica Química Acta*, 305(1), 38-45. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)00109-2](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)00109-2)

- Arica, J., León, A., Ascate, J., & Arellano, J. (2020). Actividad antibacteriana in vitro de las nanopartículas del rizoma de *Curcuma longa* sobre el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* CMH-1. *Rebiol, Universidad Nacional de Trujillo* 36(1), 45-50.  
<https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/facccbiol/article/view/1313>
- Ayers, P., Morrison, R., & Roy, R. (2002). Variational principles for describing chemical reactions: Condensed reactivity indices. *The Journal of Chemical Physics*, 116(20), 8731–8744. <https://doi.org/10.1063/1.1467338>
- Balasubramanian, K. (2006). Molecular orbital basis for yellow curry spice curcumin's prevention of Alzheimer's disease. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(10), 3512–3520. <https://doi.org/10.1021/jf0603533>
- Banerjee, S., & Chakravarty, A. (2015). Metal complexes of curcumin for cellular imaging, targeting, and photoinduced anticancer activity. *Accounts of chemical research*, 48(7), 2075–2083. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00127>
- Barik, A., Mishra, B., Kunwar, A., Kadam, M., Shen, L., Dutta, S., Padhye, S., Satpati, K., Zhang, Y., & Indira Priyadarsini, K. (2016). Comparative study of copper(II)-curcumin complexes as superoxide dismutase mimics and free radical scavengers. *European journal of medicinal chemistry*, 42(4), 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.11.012>
- Bauer, W., Kirby, M., Sherris, C., & Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American journal of clinical pathology*, 45(4), 493–496. <https://doi.org/10.1093/ajcp/45.4 ts.493>
- Becerra, D., Cabrera, J., & Solano, M. (2016). Efecto antibacteriano de la miel de abeja en diferentes concentraciones frente a *Staphylococcus aureus*. *Revista Científica Ciencia Médica*, 19(2), 38-42.  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332016000200007](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332016000200007)
- Benassi, R., Ferrari, E., Lazzari, S., Spagnolo, F. & Saladini, M. (2008) Theoretical study of curcumin: a comparison of calculated spectroscopic properties with NMR, UVvis and IR experimental data. *J Mol Struct*; 892: 168-76  
[10.1016/j.molstruc.2008.05.024](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.05.024)
- Chambridge Structural Data Base CSDB, (2021). Revisión realizada para curcumina y sus complejos de cobre, zinc, magnesio y níquel. Recuperado de la base de datos Chambridge Structural Data Base CSDB, versión 5.42.

- Cotton, F., & Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*, (1999) 3rd ed; Wiley-Interscience.
- Da Silva, B., Santos, P., Santiago, V., Moutinho, A., Fusco, R., Pereira, G., Rocha, R., Freire, M., Decoté, D., & Porto, A. (2020). Effects of Cu(II) and Zn(II) coordination on the trypanocidal activities of curcuminoid-based ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 501, 119237.  
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119237>
- Dulbecco, P., & Savarino, V. (2013). Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World journal of gastroenterology*, 19(48), 9256–9270.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9256>
- Ferrari, E., Benassi, R., Sacchi, S., Pignedoli, F., Asti, M., & Saladini, M. (2014). Curcumin derivatives as metal-chelating agents with potential multifunctional activity for pharmaceutical applications. *Journal of inorganic biochemistry*, 139, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.06.002>
- García, L., Olaya, H., Sierra, V., & Padilla, L. (2017). Actividad biológica de tres Curcuminoides de *Curcuma longa* L. (Cúrcuma) cultivada en el Quindío-Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 22(1), 11-12  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962017000100007&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962017000100007&lng=es&tlng=es).
- González, A., Marquet, J., & Moreno, M. (1986). Metal complexes in organic synthesis. Preparation of  $\alpha$ -(1-adamantyl)- $\beta$ -dicarbonyl compounds and 4-(1-adamantyl)-3,5-disubstituted pyrazoles and isoxazoles. *Tetrahedron*. 42(15), 4253-4257. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87650-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87650-X)
- González-Albadalejo, J., Sanz, D., Claramunt, R., Lavandera, J., Alkorta, I., & Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids: Chemistry, structural studies, and biological properties. *Anales de la real academia de farmacia* 81(4). 278-310. [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81\\_04/8104\\_02.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf)
- Graber, S., & Modéc, B. (2019). Zn(II) Curcuminates Complexes with 2,2'-bipyridine and Carboxylates. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(14), 25-40.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24142540>
- Gryniewicz, G., & Ślifirski, P. (2012). Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta biochimica Polonica*, 59(2), 201–212.  
web:[https://www.researchgate.net/publication/224967789\\_Curcumin\\_and\\_curcuminoids\\_in\\_quest\\_for\\_medicinal\\_status](https://www.researchgate.net/publication/224967789_Curcumin_and_curcuminoids_in_quest_for_medicinal_status)

- Halevas, E., Pekou, A., Papi, R., Mavroidi, B., Hatzidimitriou, G., Zahariou, G., Litsardakis, G., Sagnou, M., Pelecanou, M., & Pantazaki, A. (2020). Synthesis, physicochemical characterization and biological properties of two novel Cu(II) complexes based on natural products curcumin and quercetin. *Journal of inorganic biochemistry*, 208, 111083. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111083>
- Ismail, H., Sabry, Y., Mahdy, H., & Khalil, H. (2014). Synthesis and Characterization of some Ternary Metal Complexes of Curcumin with 1,10-phenanthroline and their Anticancer Applications. *Journal of Scientific Research*, 6(3), 509-519. <https://doi.org/10.3329/jsr.v6i3.18750>
- Jiang, Teng., Wang, Long., Zhang, Sui., Sun, Ping., Ding, Chuan., & Chu, Yan. (2011). Interaction of curcumin with Al(III) and its complex structures based on experiments and theoretical calculations. *Journal of Molecular Structure* 10(4), 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.07.059>
- Kühlwein, F., Polborn, K., & Beck, W. (1997). Transition metal complexes of curcumin and derivatives. *Z. anorg. allg. Chem.* 623: 1211-1219. <https://doi.org/10.1002/zaac.19976230806>
- Lino-Pacheco, M. (2022). Síntesis y caracterización de ligandos polidentados N, O y S dadores y sus complejos metálicos por modificación estructural en las periferias de las aciltioureas (Tesis de doctorado en Ciencias Químicas). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/18045>
- Miłobędzka, J., Kostanecki, V., & Lampe, V. (1910). Zur Kenntnis des Curcumins. *Berichte Der Deutschen Chem. Gesellschaft* 43, 2163–2170. <https://doi.org/10.1002/cber.191004302168>
- Moulder, F., Stickle, F., Sobol, M., & Bomben, D. (1992). Handbook of X-Ray Photoelectron Spectroscopy. Physical Electronics Division, Perkin-Elmer Corp. <https://www.hic.ch.ntu.edu.tw/PES/file/%E5%8F%83%E8%80%83%E8%B3%87%E6%96%99/XPS%20handbook.pdf>
- Moreno-Mañas M., Marquet, J., & Vallribera A. (1996). Transformations of  $\beta$ -dicarbonyl compounds by reactions of their transition metal complexes with carbon and oxygen derivatives. *Tetrahedron*, 52: 377-401. <https://doi.org/10.1007/BF02495385>

- Nakamoto, N. (2006). Infrared Spectra and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Sample Characterization and Spectral Data Processing Spectra–Structure Correlations. *Wiley Online Library*.  
<https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104>
- Ostrowski, W., Ašniecikowska, L., Hoffmann, M., & Franski, R.(2013). Demethoxycurcumin-Metal Complexes: Fragmentation and Comparison with Curcumin-Metal Complexes, as Studied by ESI-MS/MS. *Journal of Spectroscopy*, 10,1155. <https://doi.org/10.1155/2013/749641>
- Parr, G. & Yang, W. (1989). Density Functional Theory of Atoms and Molecules. *Oxford University Press and Clarendon Press*.
- Parr, G. & Pearson, R. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105 (26), 7512-7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
- Payton, F., Sandusky, P., & Alworth, W. (2007). NMR study of the solution structure of curcumin. *Journal of natural products*, 70(2), 143–146.  
<https://doi.org/10.1021/np060263s>
- Pearson, R. G. (1993). The principle of maximum hardness. *Accounts of Chemical Research*, 26(5), 250-255. <https://doi.org/10.1021/ar00029a004>
- Portoles-Gil, N., Lanza, A., Aliaga-Alcalde, N., Ayllon, J., Gemmi, M., Mugnaioli, E., Lopez-Periago, A., & Domingo, C. (2018). Crystalline Curcumin bioMOF Obtained by Precipitation in Supercritical CO<sub>2</sub> and Structural Determination by Electron Diffraction Tomography. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(9), 12309-12319.  
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02738>
- Prasad, S., DuBourdieu, D., Srivastava, A., Kumar, P., & Lall, R. (2021). Metal-Curcumin Complexes in Therapeutics: An Approach to Enhance Pharmacological Effects of Curcumin. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 7094. <https://doi.org/10.3390/ijms22137094>
- Prasad, S., & Lall, R. (2022). Zinc-curcumin based complexes in health and diseases: An approach in chemopreventive and therapeutic improvement. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 73(3), 127023.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127023>

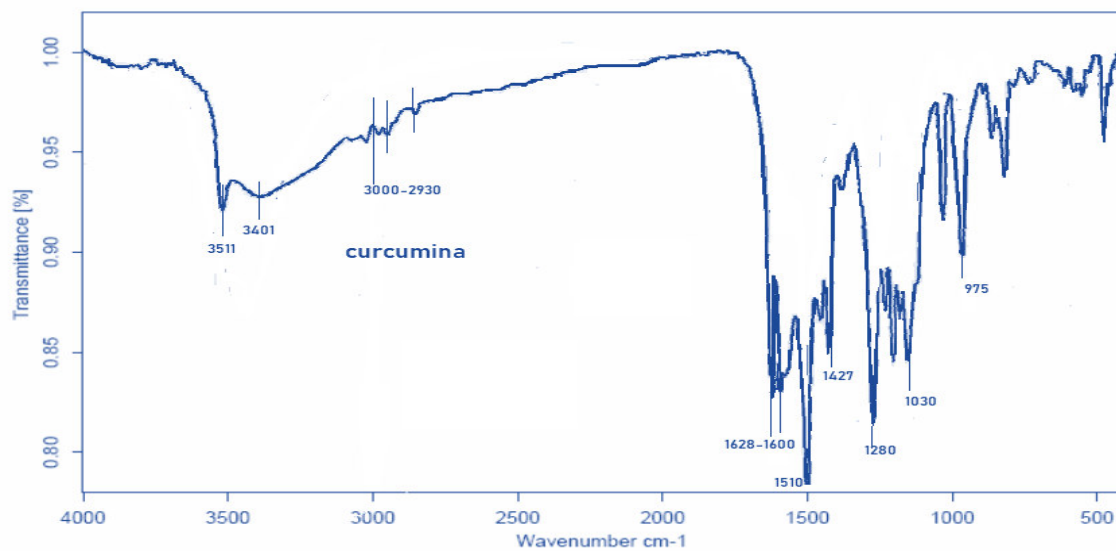
- Pucci D., Bellini T., Crispini A., D'Agnano I., Liquori P., Garcia-Orduna P., Pirillo S., Valentini A., & Zanchetta G. (2012). DNA binding and cytotoxicity of fluorescent curcumin-based Zn(II) Complexes. *Med. Chem. Commun.* 3(4) 2-6. <https://doi.org/10.1039/C2MD00261B>
- Roughley, P., & Whiting, D. (1973). Experiments in the biosynthesis of curcumin. *Journal of The Chemical Society-perkin Transactions.* 1, 2379-2388. <https://doi.org/10.1039/P19730002379>
- Sareen, R., Jain, N., & Dhar, K. (2016). Curcumin-Zn(II) complex for enhanced solubility and stability: an approach for improved delivery and pharmacodynamic effects. *Pharmaceutical development and technology*, 21(5), 630–635. <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1041042>
- Shakeel, S., Manjunatha, K., Ranganatha, S., Supriya, S., Prabhat, R., Chakraborty, T., & Ramakrishna, D. (2023). Nickel curcumin complexes: Physico chemical studies and nonlinear optical activity. *Optical Materials*, 136, 113450. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2023.113450>
- Shen, L., & Ji, H. (2012). The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. *Trends in molecular medicine*, 18(3), 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.01.004>
- Shin-ichi, K., Yusuke, I., Yuki, H., & Jin-Ming, L. (2013). Analysis of keto-enol tautomers of curcumin by liquid chromatography/mass spectrometry, *Chinese Chemical Letters*, 24(8), 685-687. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.05.006>
- Skoog, D., & West, D. (1990). Análisis instrumental, Editorial: McGraw Hill,, México. Ed.1
- Solano, G. (2015). Uso de la resonancia magnética nuclear para la determinación de curcuminoides en cúrcuma y curry producidos y vendidos en Costa Rica. *Ciencia y Tecnología: Revista de la Universidad de Costa Rica.* 29 (1), 1-12. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5180949>
- Subhan, M., Alam, K., Rahaman, M., Rahman, M., & Awal, M. (2014). Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) and Study of their Anti-microbial Activities and DNA Binding Properties. *Journal of Scientific Research.* 6(3). 9-10. <http://dx.doi.org/10.3329/jsr.v6i1.15381>
- Tovar T, C. (2021). Síntesis y caracterización de nuevos ligandos tipo N, O, S dadores y sus complejos metálicos derivados de las Aroiltiureas y la Sacarina

- (Tesis de maestría en Ciencias Químicas). Universidad Nacional Mayor de San Marcos. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/16758>
- Unterhalt, B. (1980) Curcuma und seine Verwendung im Speisesenf. *Z Lebensm Unters Forch* **170**, 425–428. <https://doi.org/10.1007/BF01045873>
- Vasquez, E., Paredes, J., Delgado, H., Iglesias, S., & Vargas, R. (2021). Estudio comparativo in vitro de la actividad antibacteriana de Curcuma longa y Zingiber officinale frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. *Medicina Naturista*. *15*(1), 1576-3080 <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7747854>
- Velasco, J., & Navarro, P. (2013). Actividad antibacteriana in vitro del extracto hidroalcohólico de Curcuma longa (guisador), mediante el método de macrodilución frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. (Tesis de Químico Farmaceutico). Universidad Nacional de la Amazonia Peruana <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/3662>
- Wang, J., Wei, D., & Jiang, B. (2014). Two copper(II) complexes of curcumin derivatives: synthesis, crystal structure and in vitro antitumor activity. *Transition Met Chem* **39**, 553–558 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11243-014-9831-z>
- Wang, Y., Pan, M., Cheng, A., Lin, L., Ho, Y., Hsieh, C., & Lin, J. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *15*(12), 1867–1876. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(96)02024-9)
- Witkin, J., & Li, X. (2013). Curcumin, an active constituent of the ancient medicinal herb Curcuma longa L.: some uses and the establishment and biological basis of medical efficacy. *CNS & neurological disorders drug targets*, *12*(4), 487–497. <https://doi.org/10.2174/1871527311312040007>
- Zebib, B., Mouloungui, Z., & Noirot, V. (2010). Stabilization of curcumin by complexation with divalent cations in glycerol/water system. *Bioinorganic chemistry and applications* *18*(3), 138–144. <https://doi.org/10.1155/2010/292760>

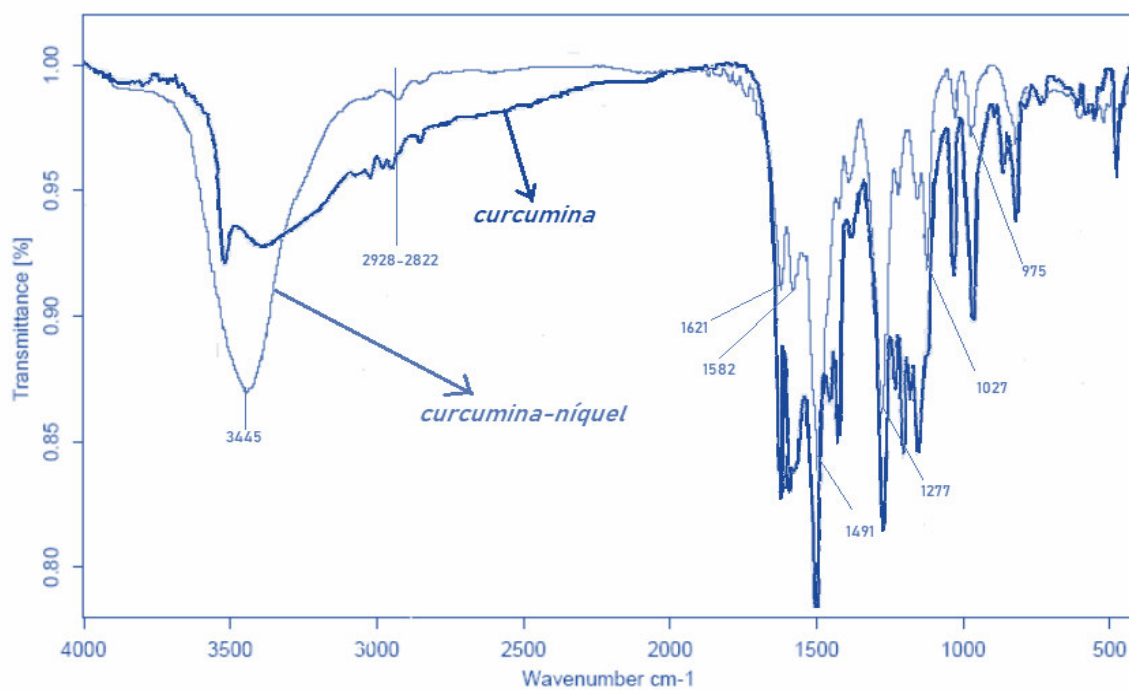


## ANEXOS

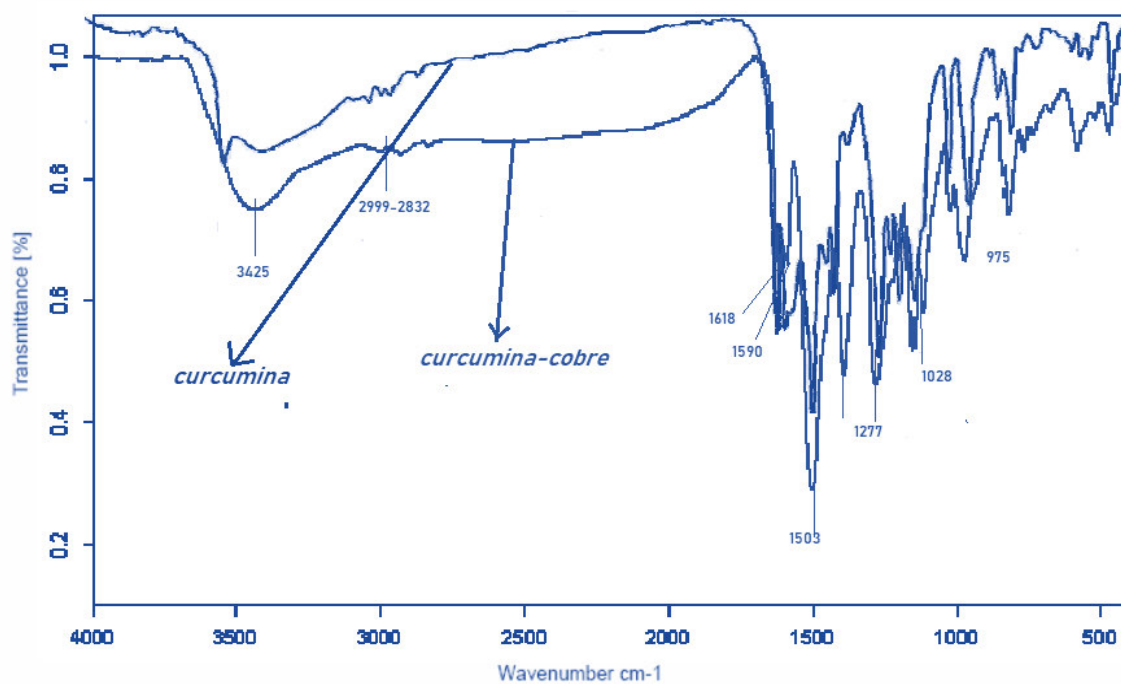
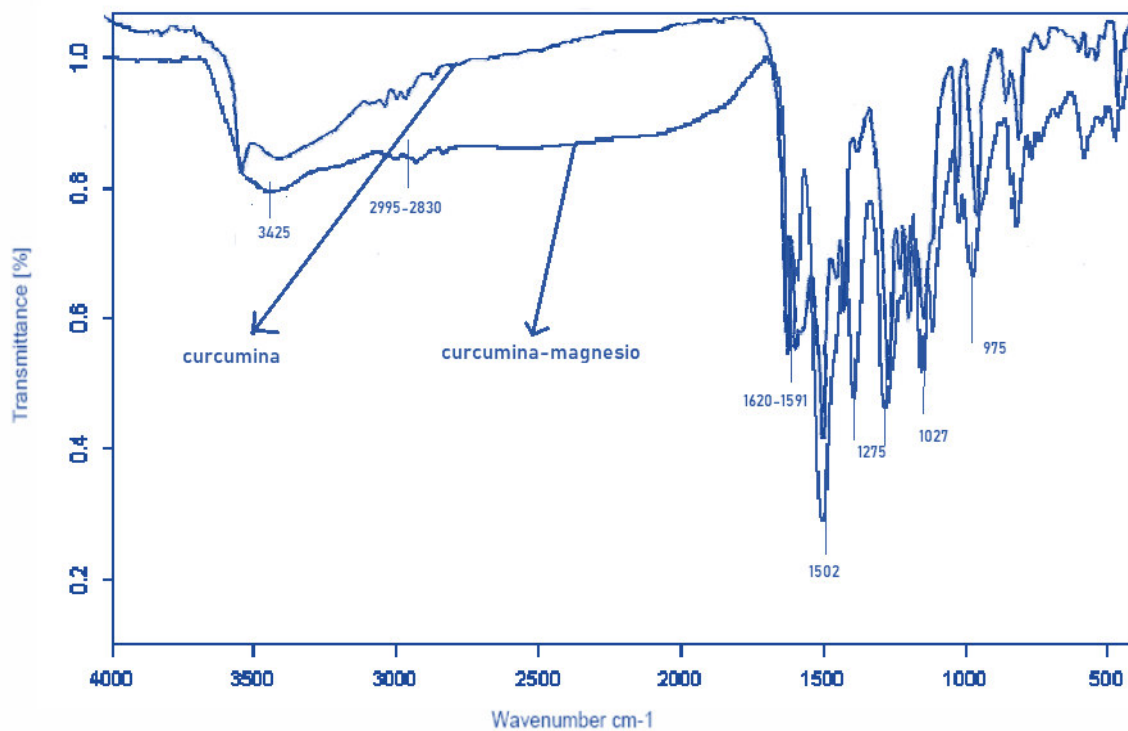
### Anexo A. Espectro IR del Ligando Curcumina



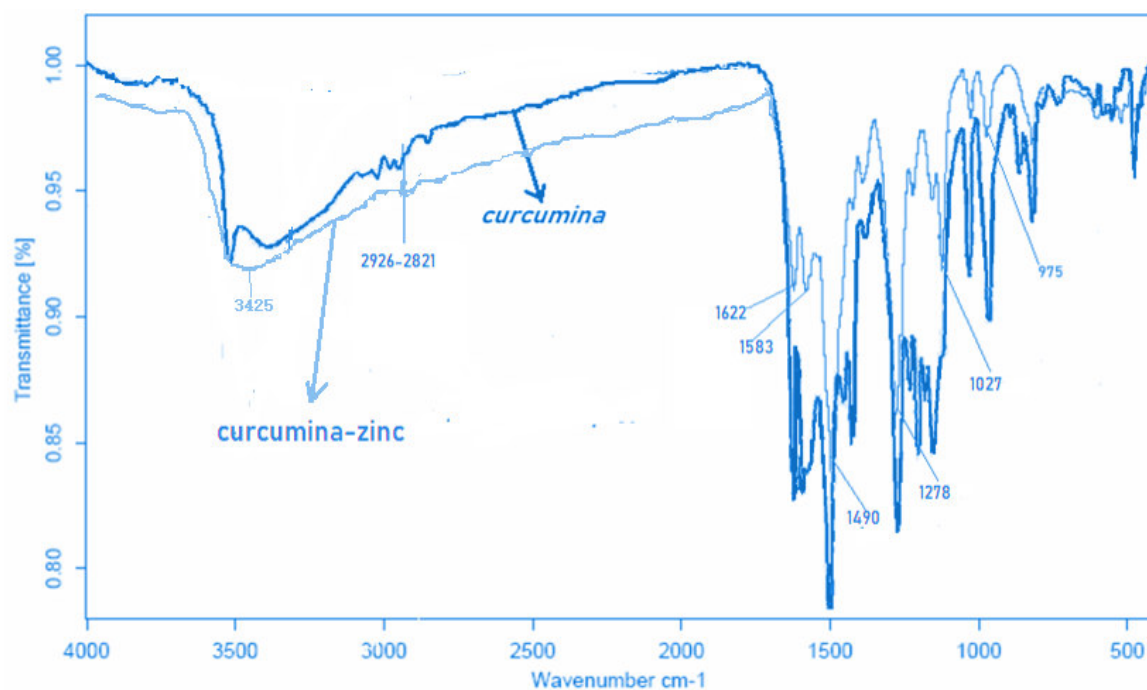
### Anexo B. Espectro IR del complejo curcumina-níquel



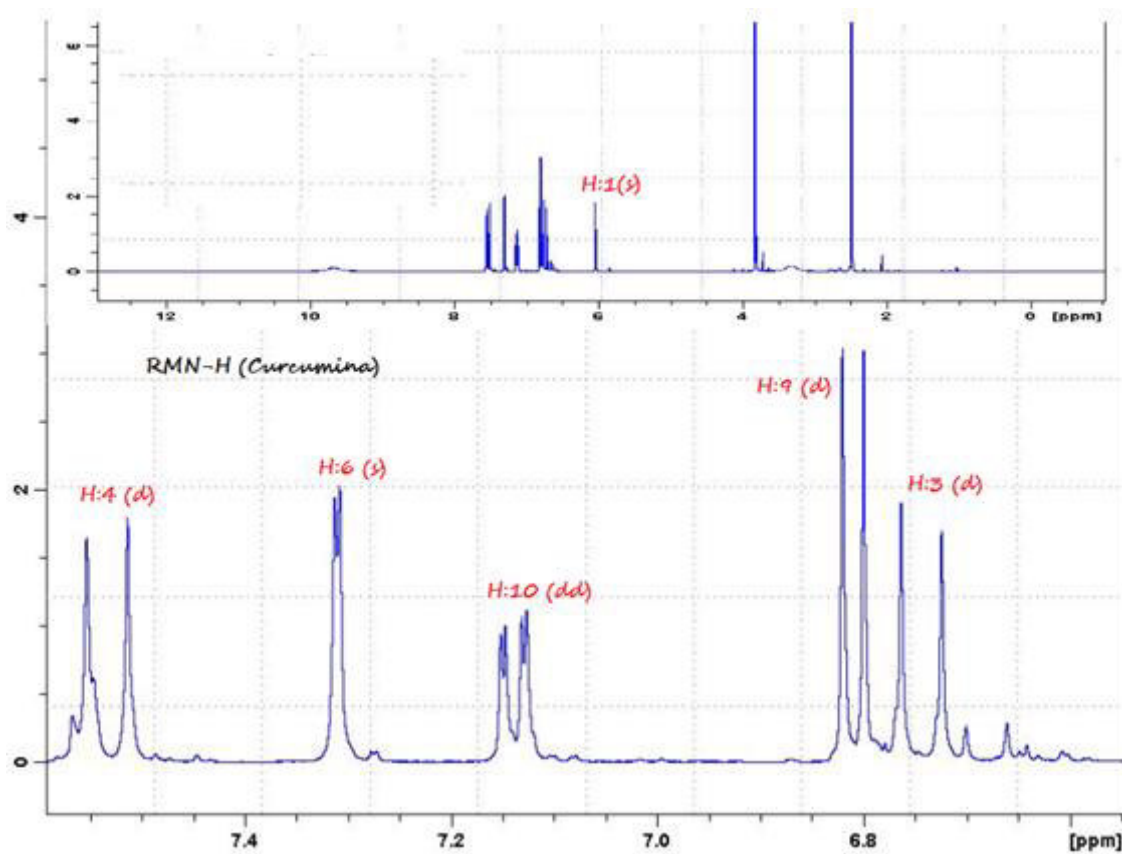


**Anexo C. Espectro IR del complejo curcumina-cobre****Anexo D. Espectro IR del complejo curcumina-magnesio**

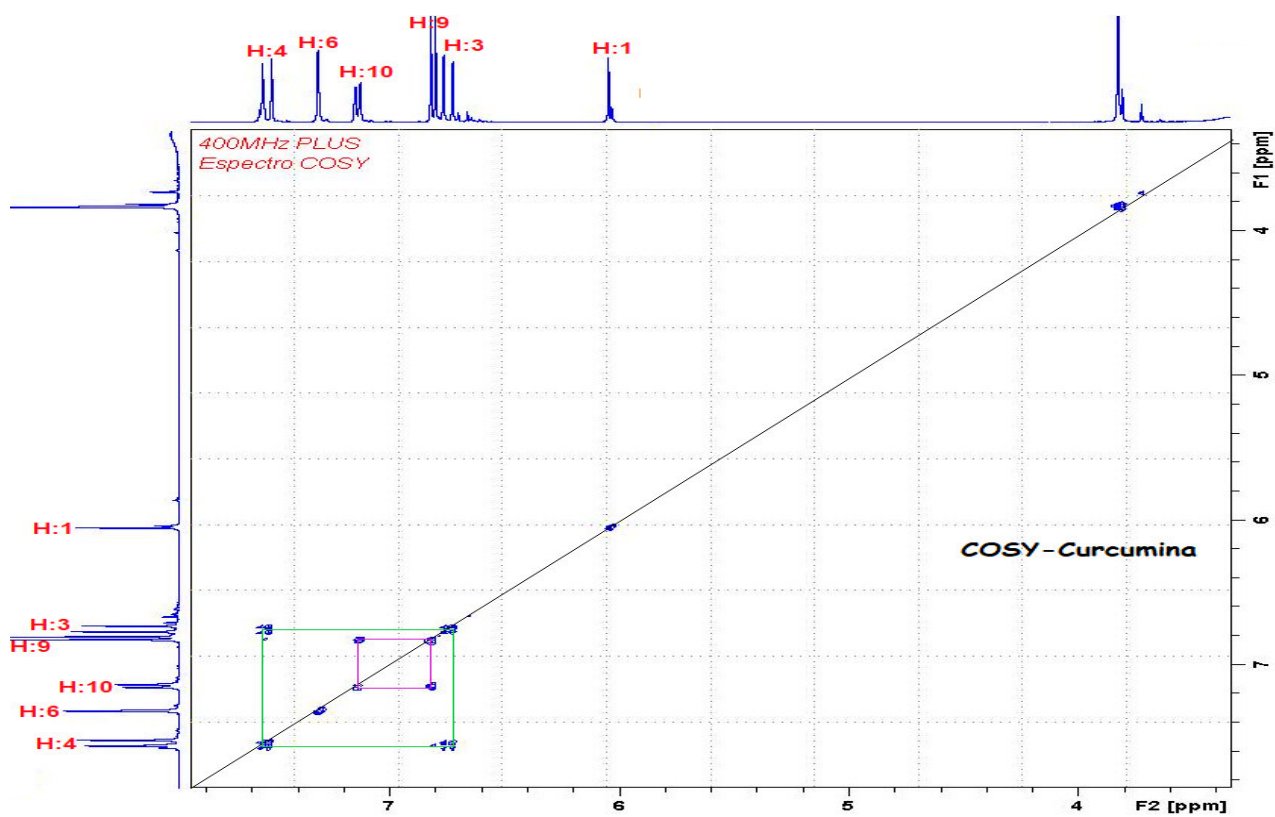
### Anexo E. Espectro IR del complejo curcumina-zinc



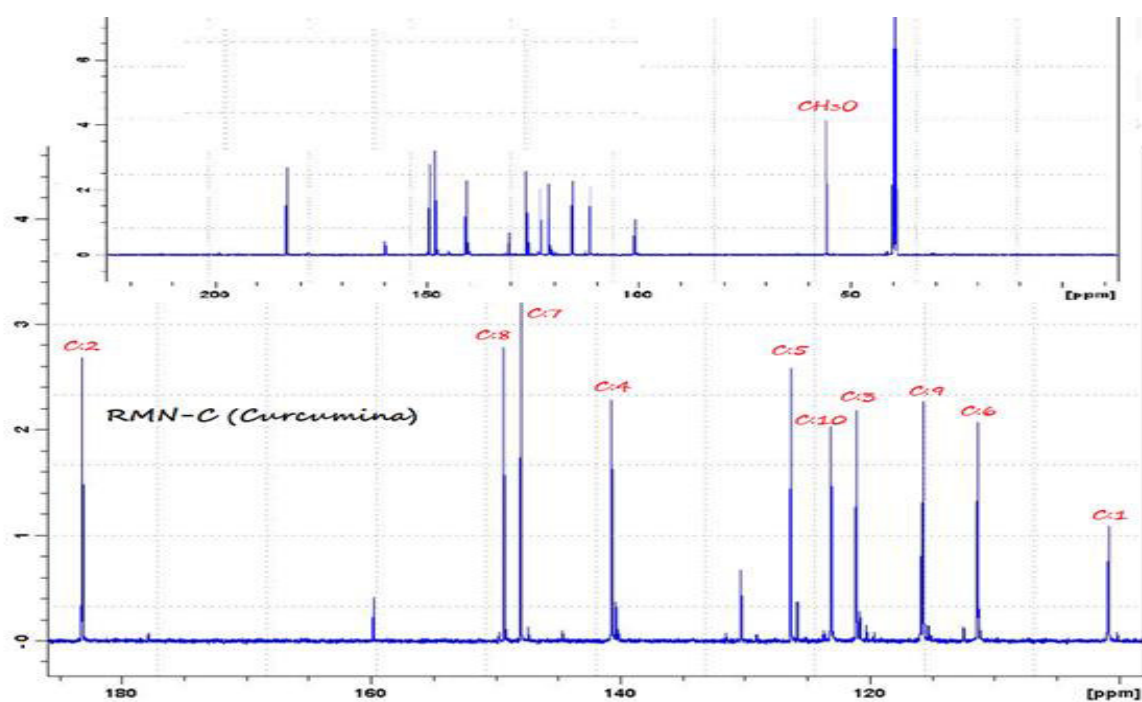
### Anexo F. Espectro <sup>1</sup>H-RMN del Ligando curcumina



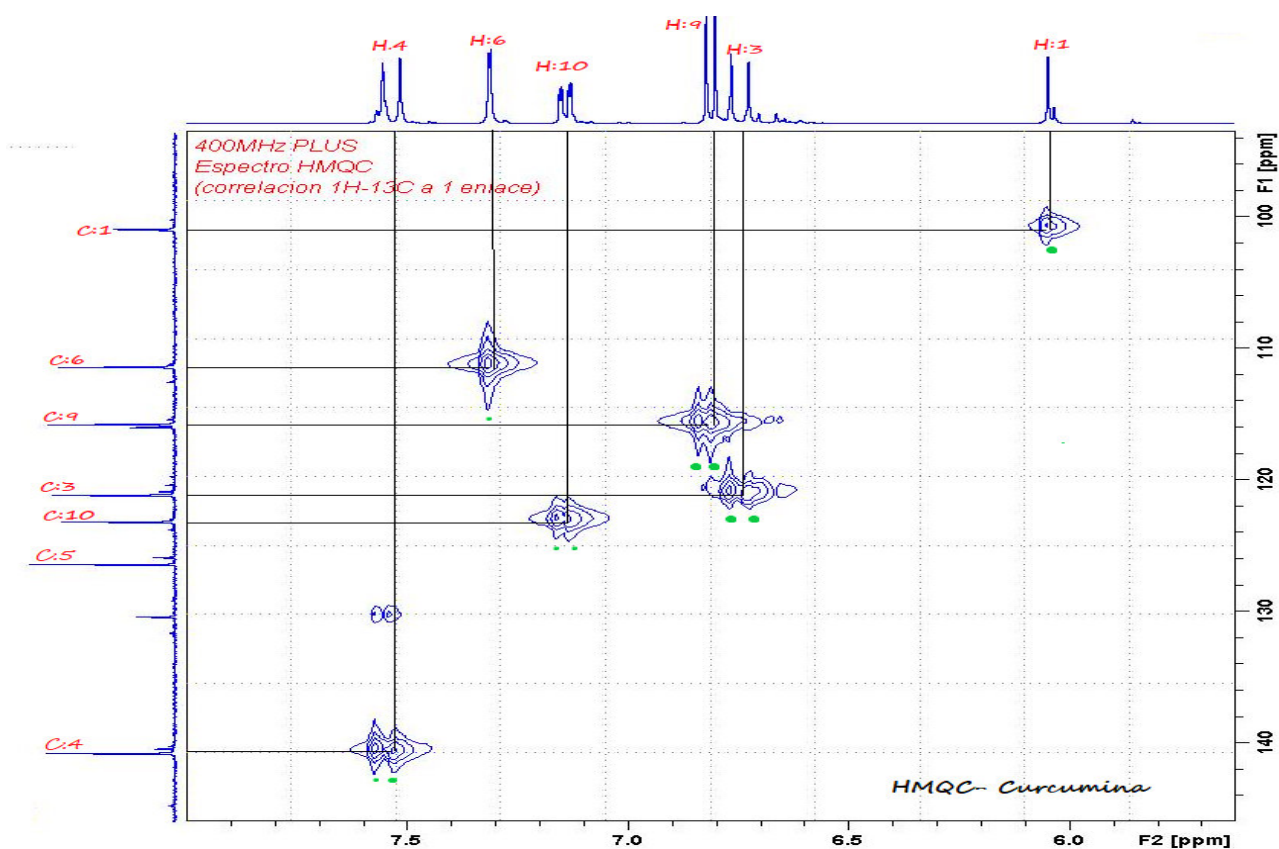
### Anexo G. Espectro COSY del Ligando curcumina



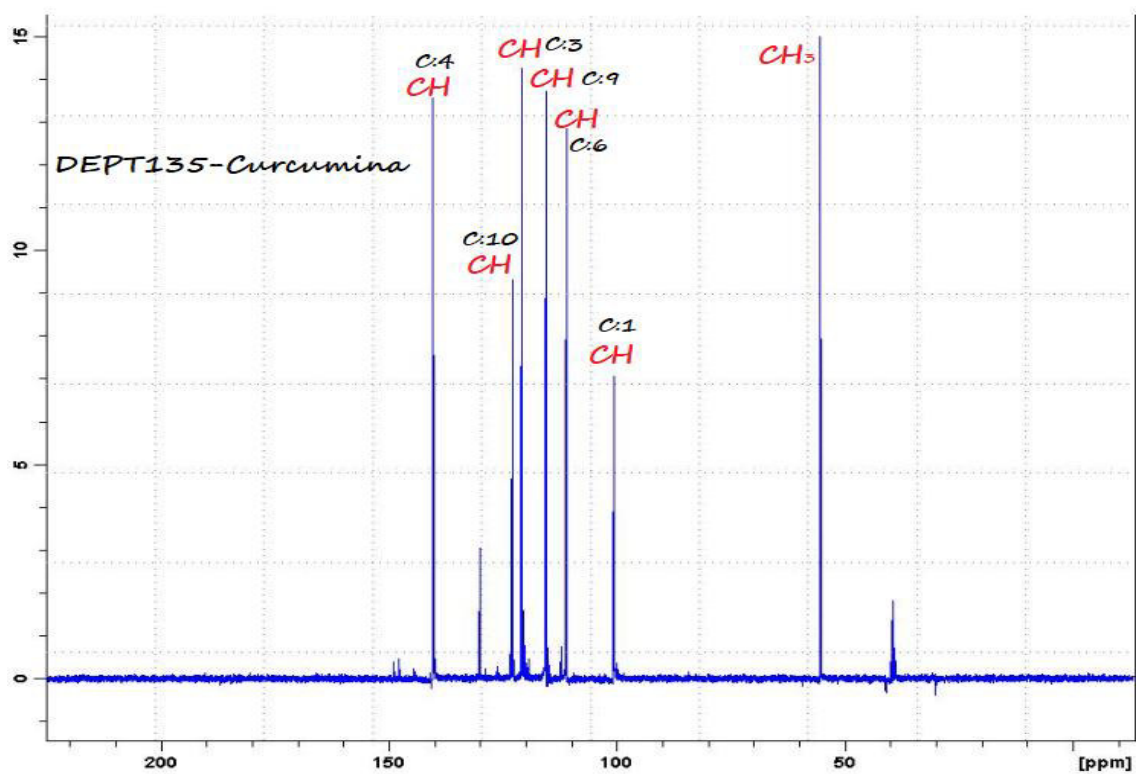
### Anexo H. Espectro <sup>13</sup>C-RMN del Ligando curcumina

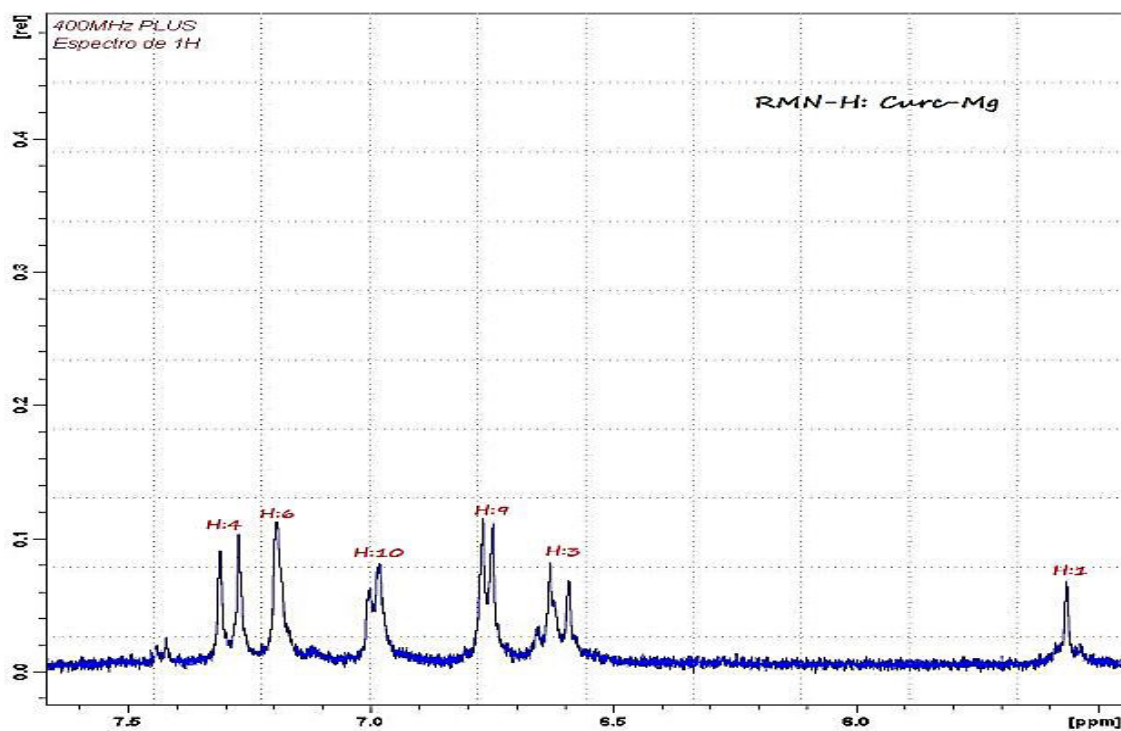
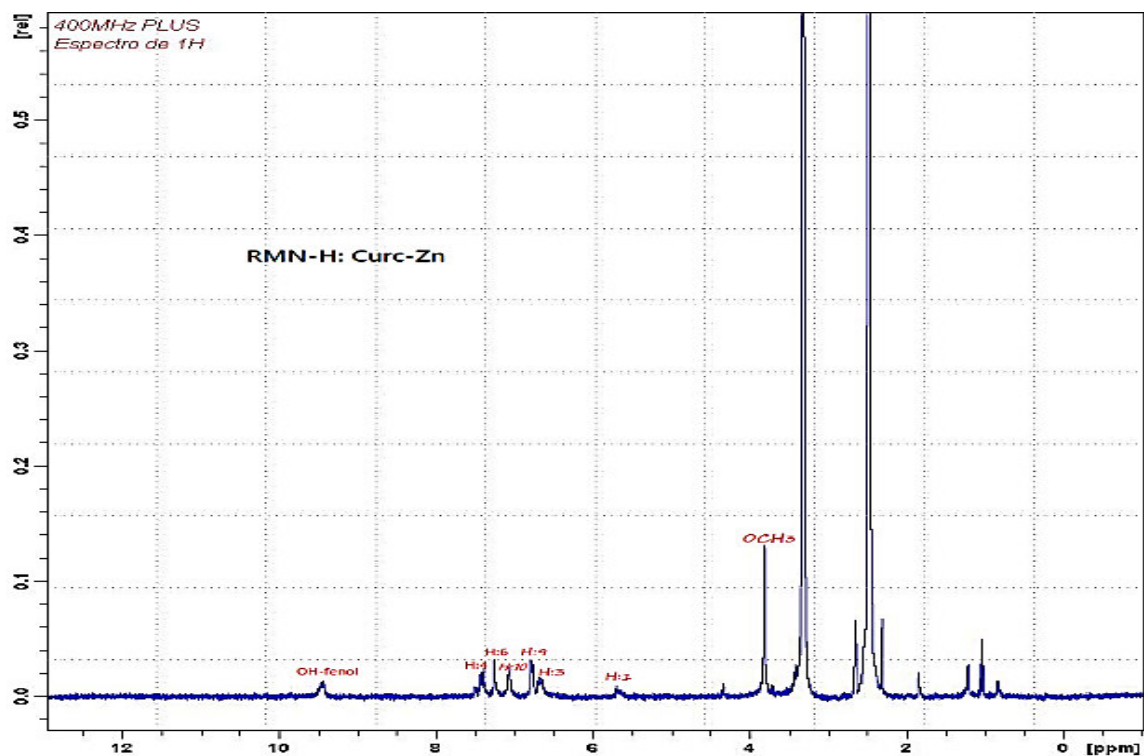


### Anexo I. Espectro HMQC del Ligando curcumina

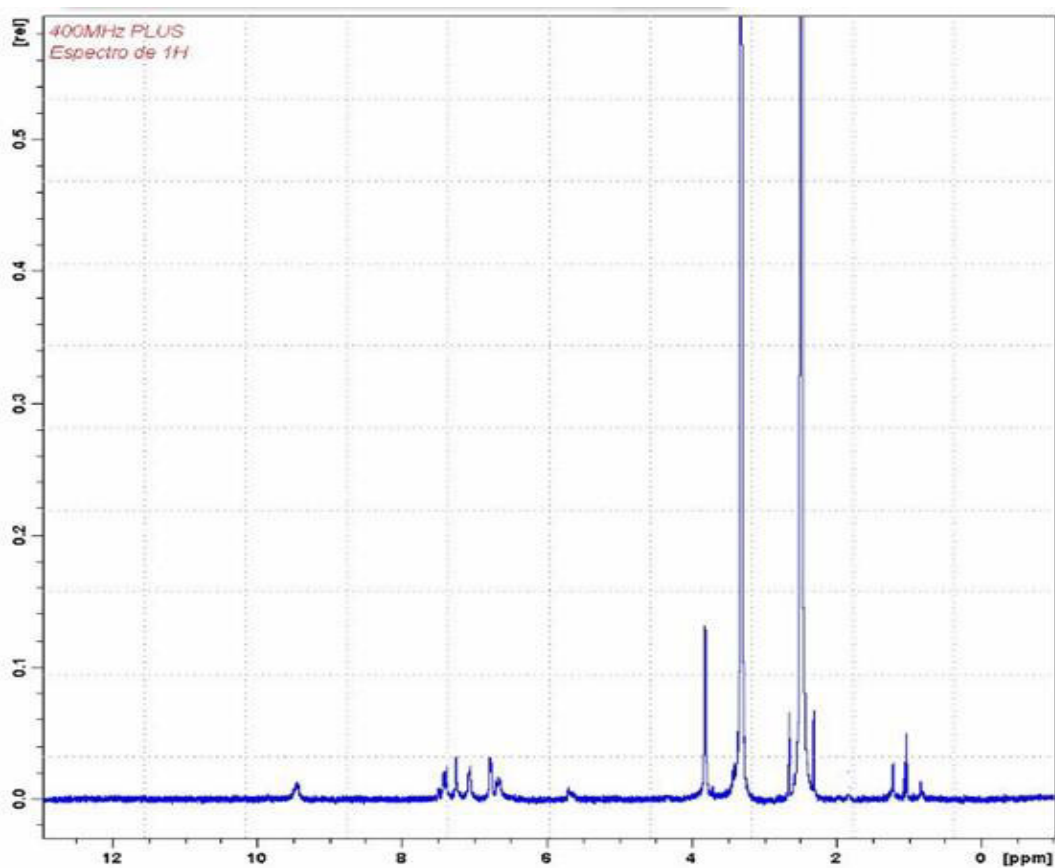
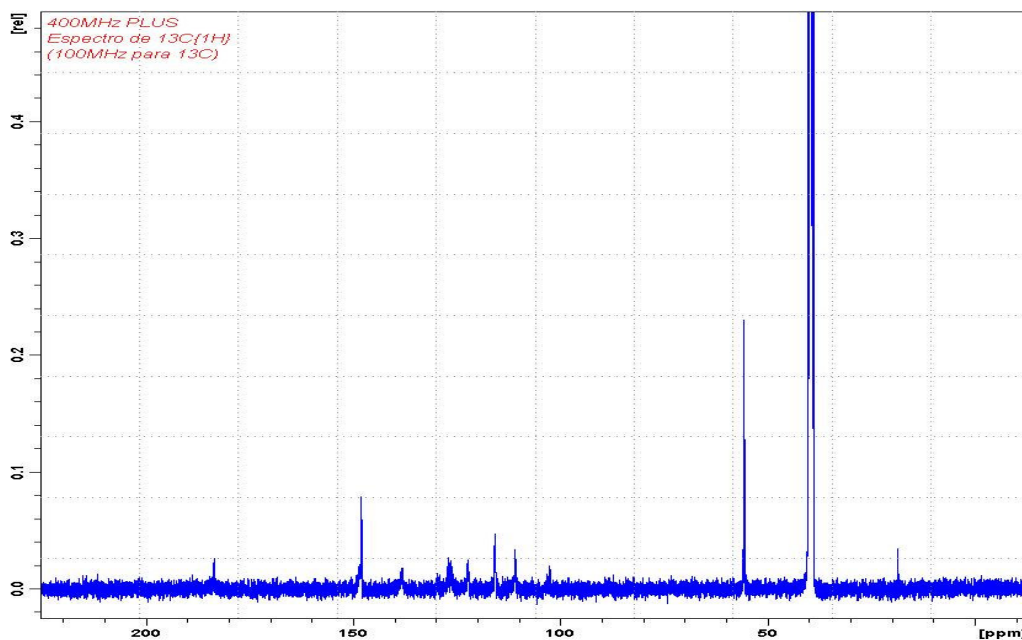


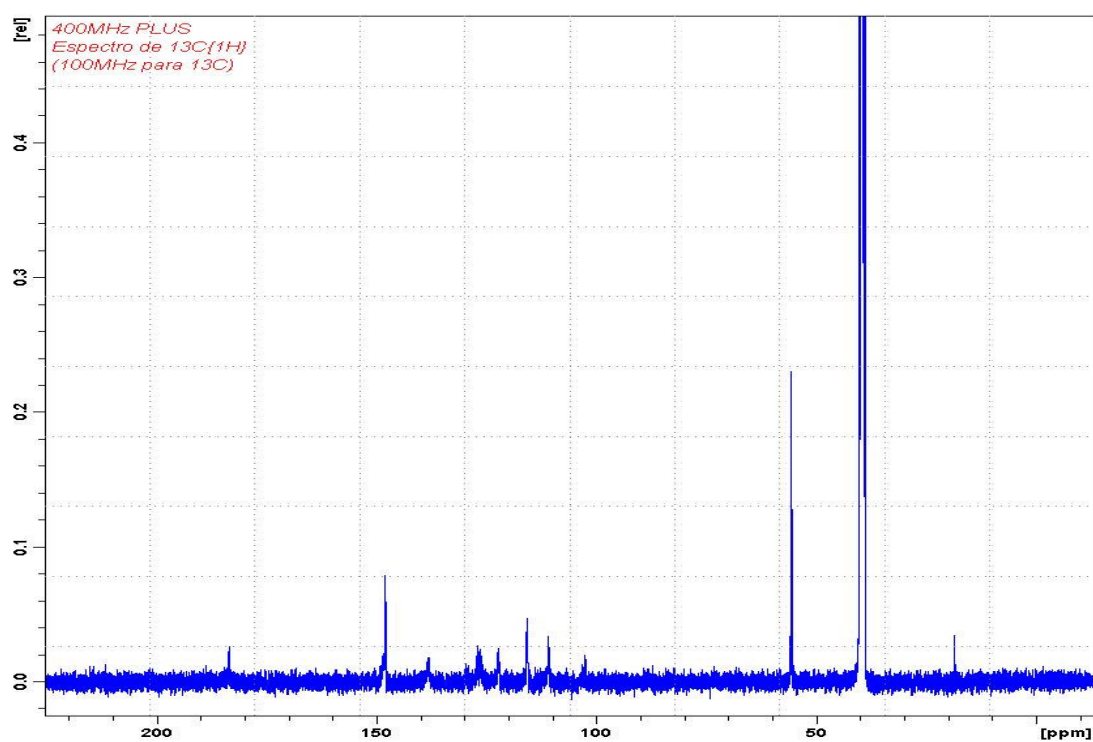
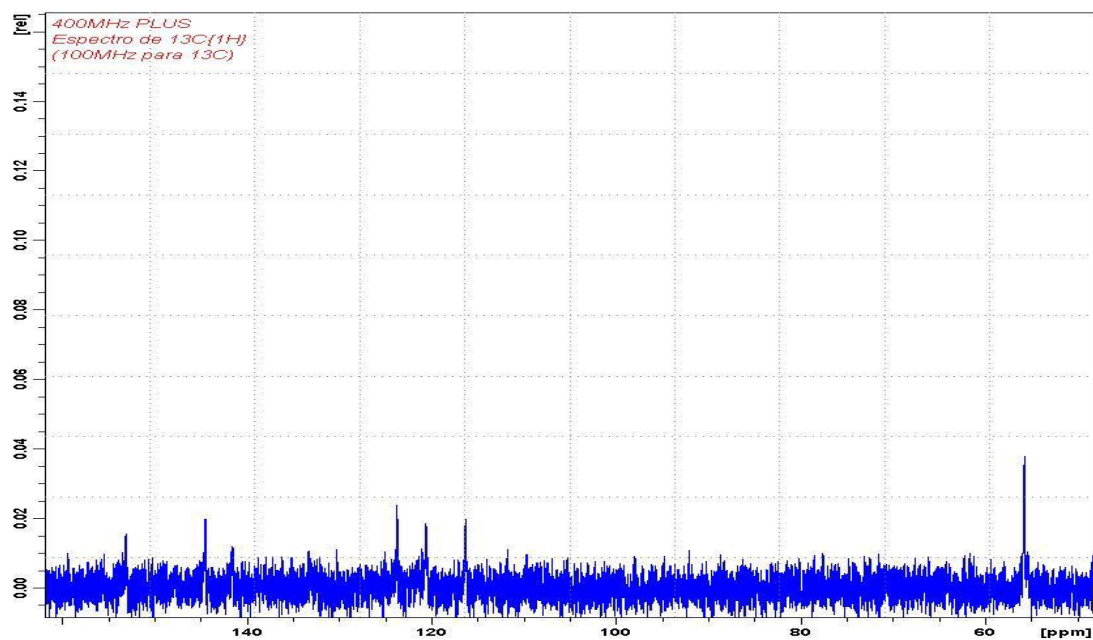
### Anexo J. Espectro DEPT-135 del Ligando curcumina

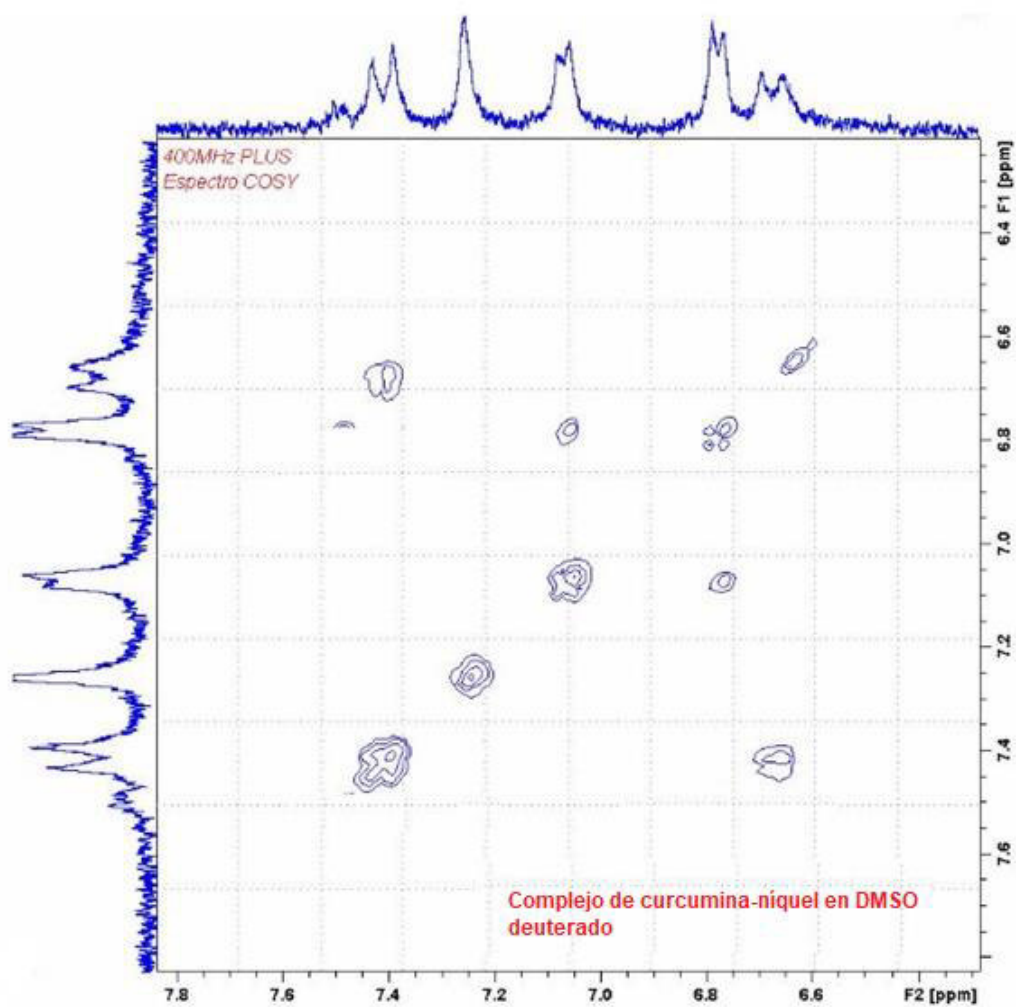


**Anexo K. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo curcumina-magnesio****Anexo L. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo curcumina-zinc**

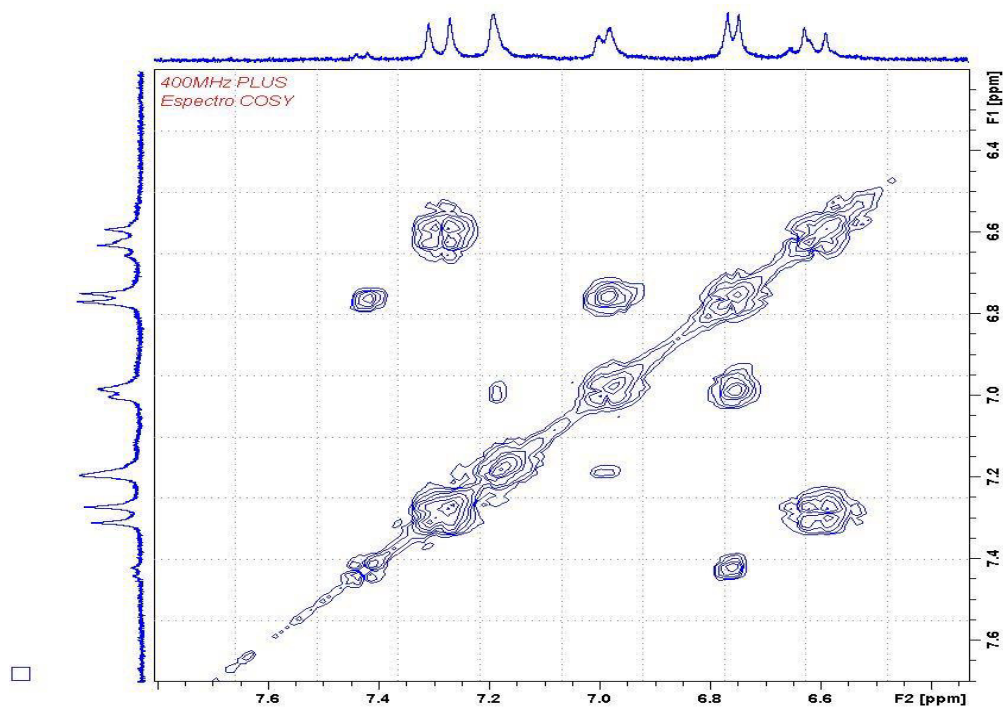
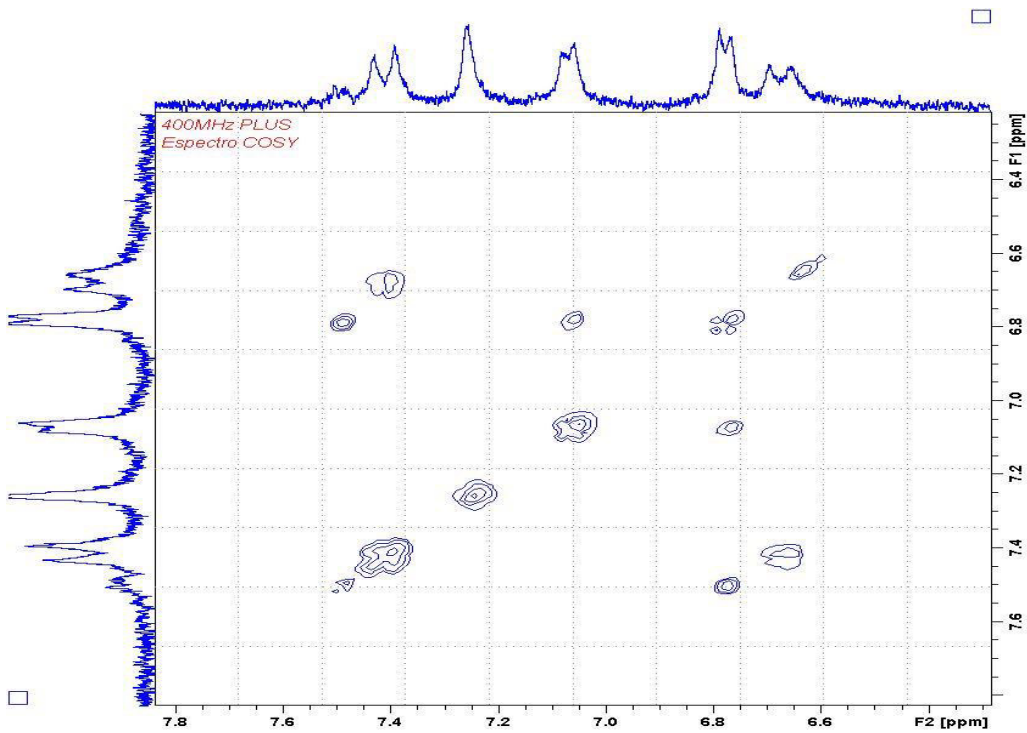


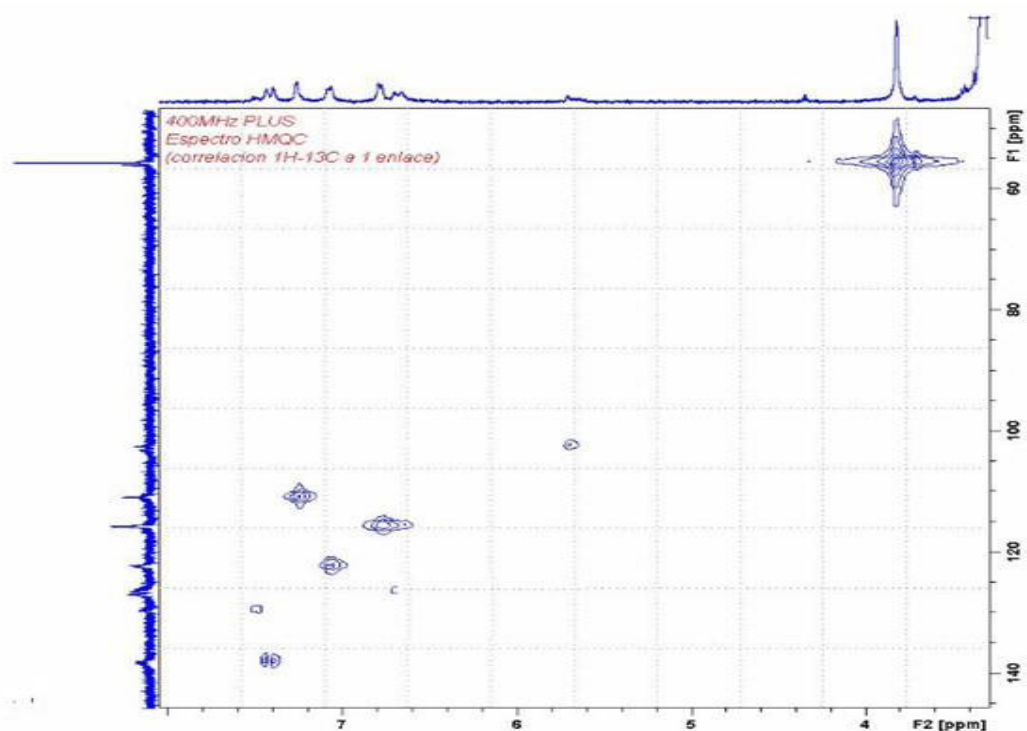
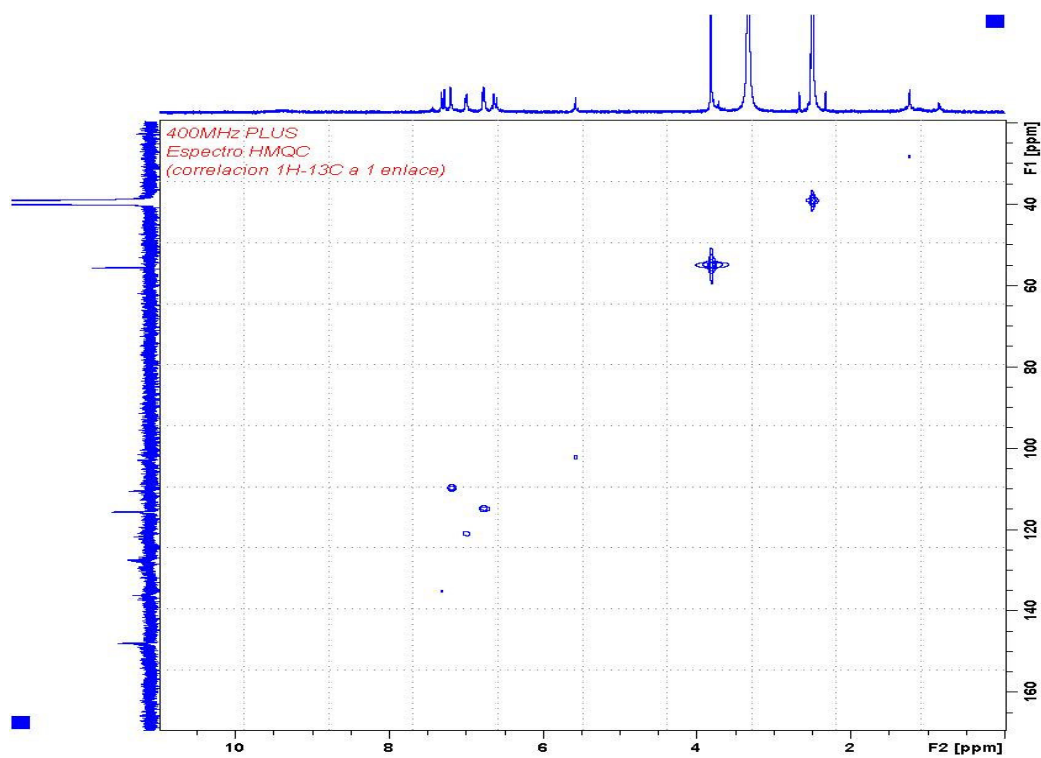
**Anexo M. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del complejo curcumina-níquel****Anexo N. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del complejo-curcumina-zinc**

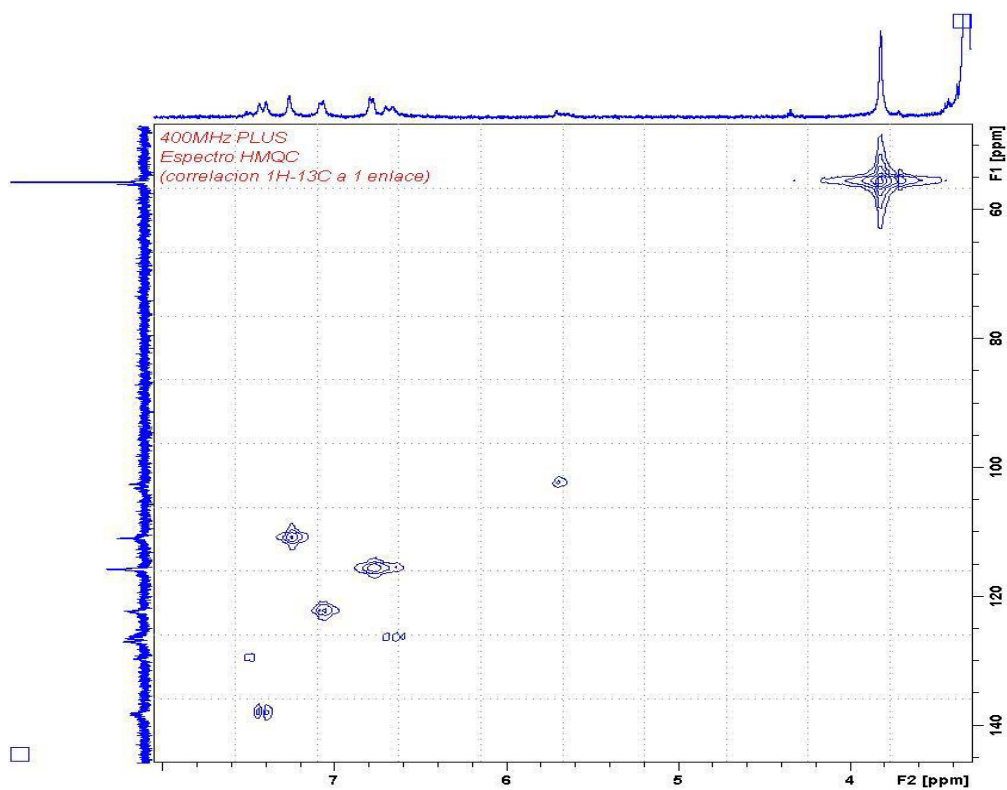
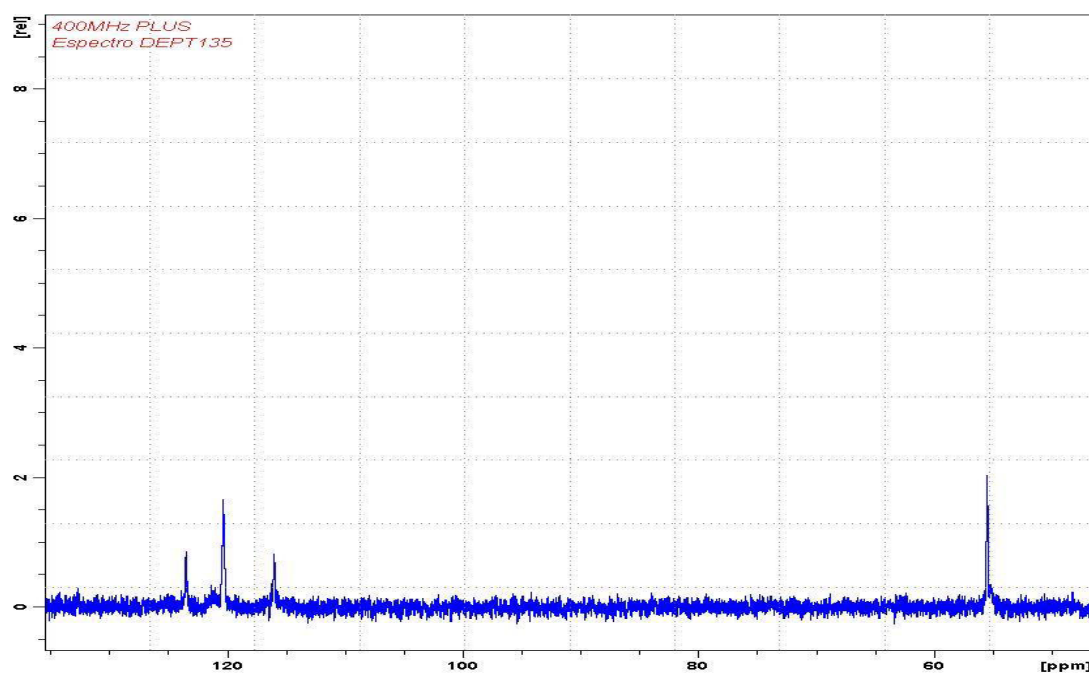
**Anexo O. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del complejo-curcumina-magnesio****Anexo P. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del complejo-curcumina-níquel**

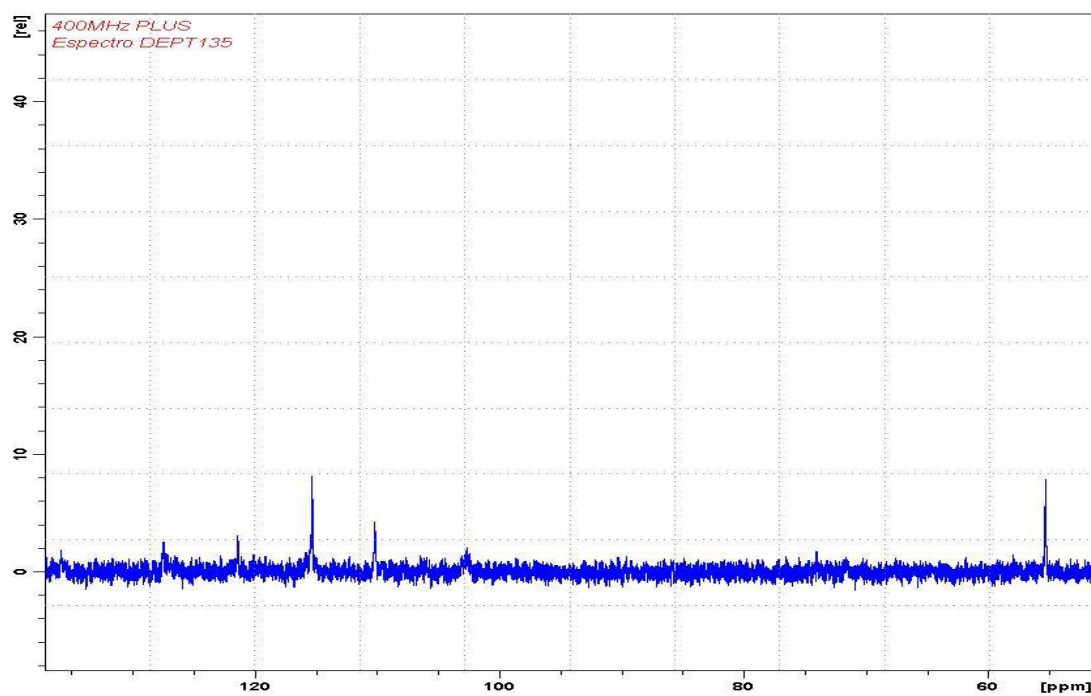
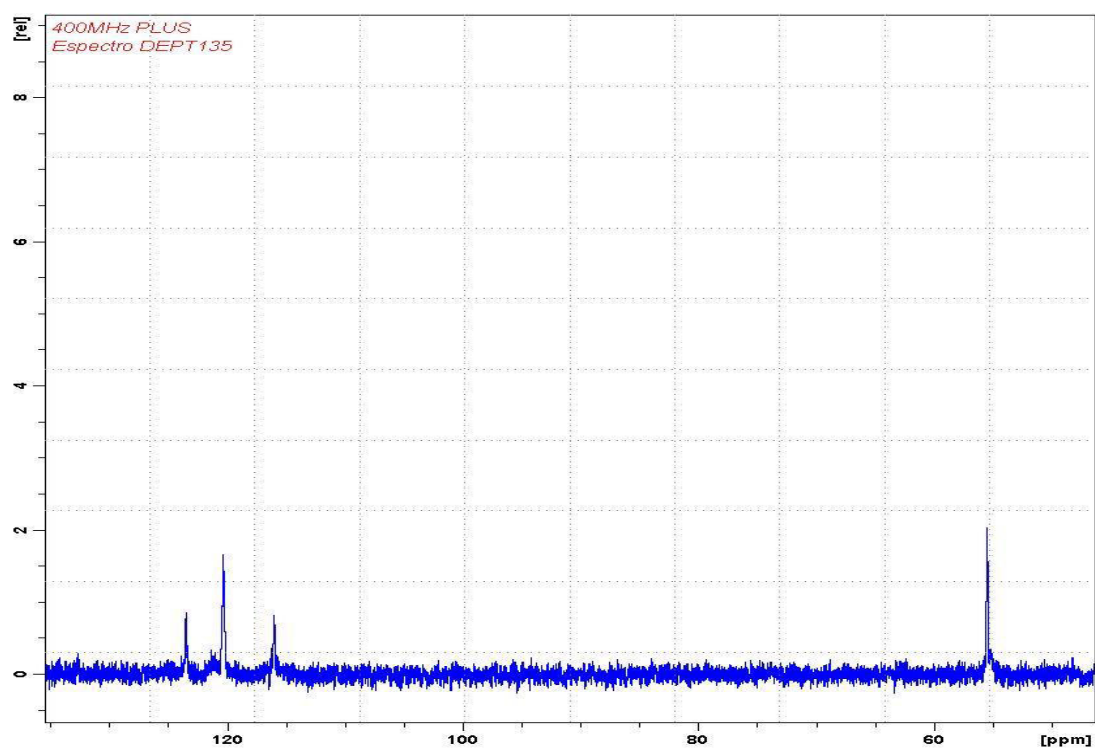
**Anexo Q.** Espectro COSY del complejo curcumina- níquel



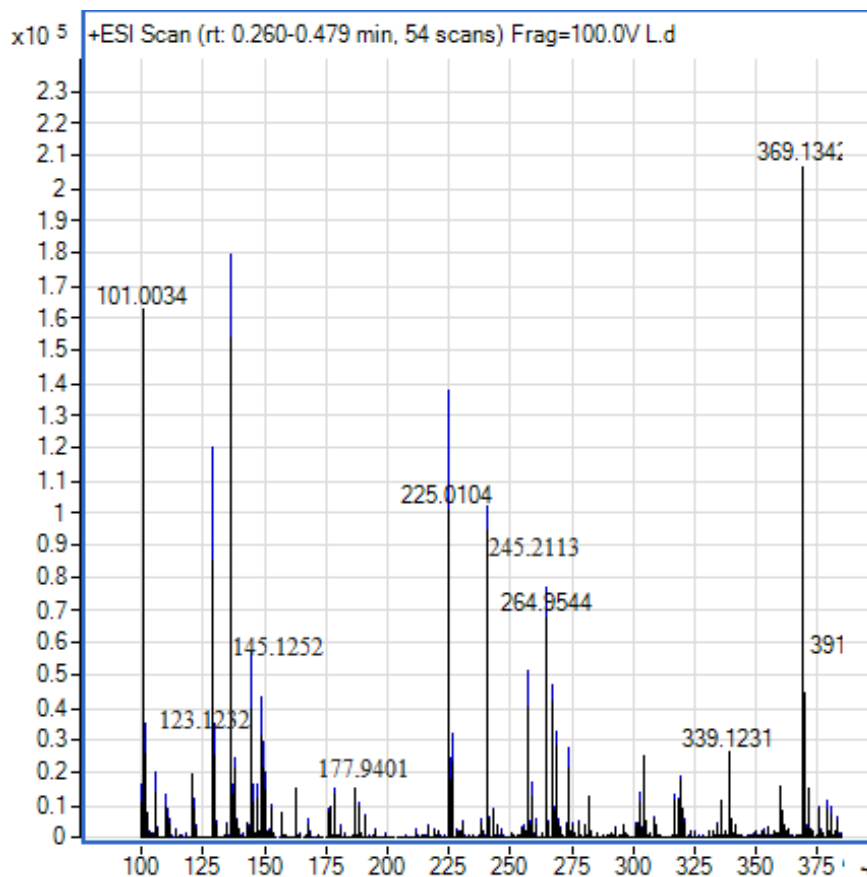
**Anexo R. Espectro COSY del complejo curcumina- magnesio****Anexo S. Espectro COSY del complejo curcumina- zinc**

**Anexo T. Espectro HMQC del complejo curcumina-níquel****Anexo U. Espectro HMQC del complejo curcumina-magnesio**

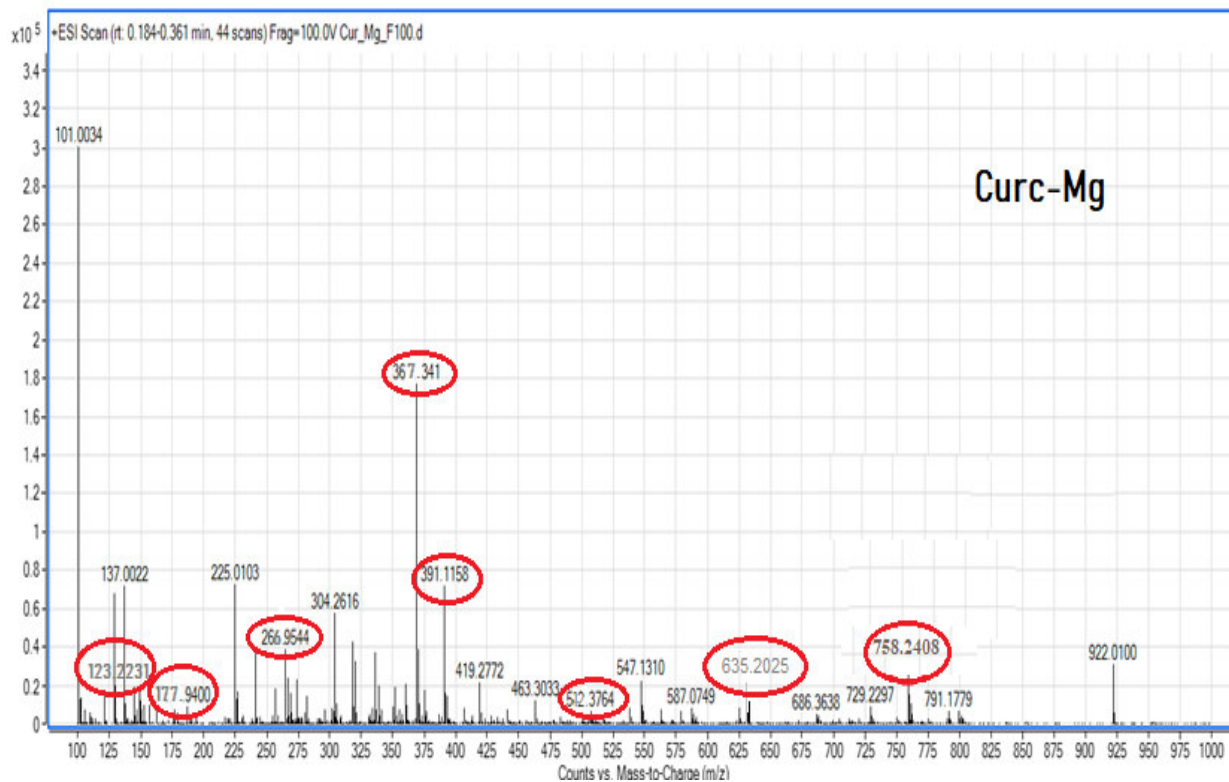
**Anexo V. Espectro HMQC del complejo curcumina-zinc****Anexo W. Espectro DEPT-135 del complejo curcumina-níquel**

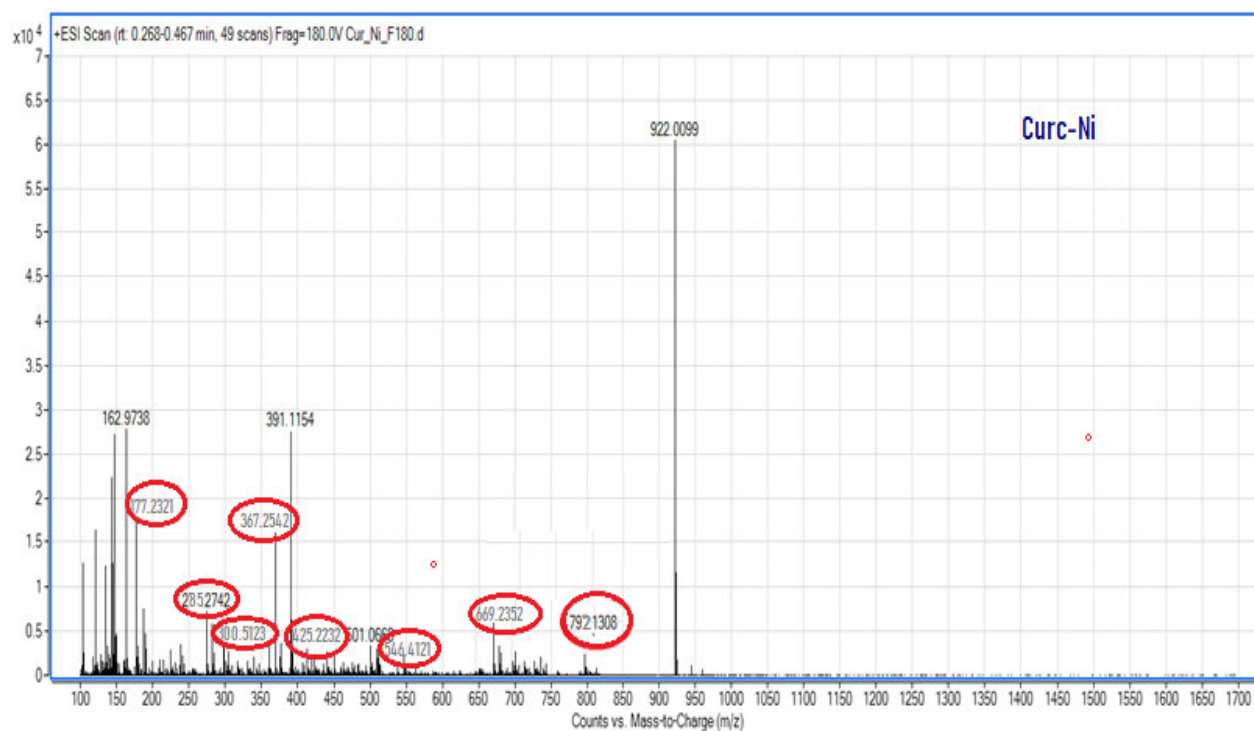
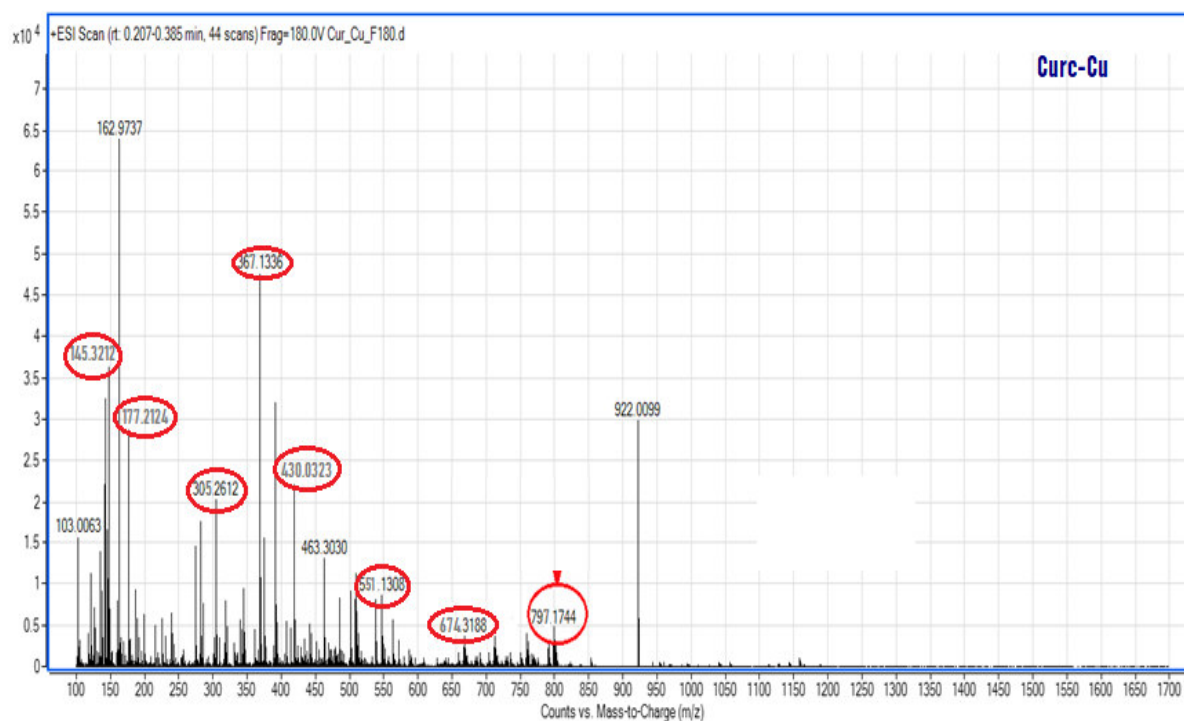
**Anexo X. Espectro DEPT-135 del complejo curcumina-magnesio****Anexo Y. Espectro DEPT-135 del complejo curcumina-zinc**

**Anexo Z.** Espectro de masas de la curcumina.

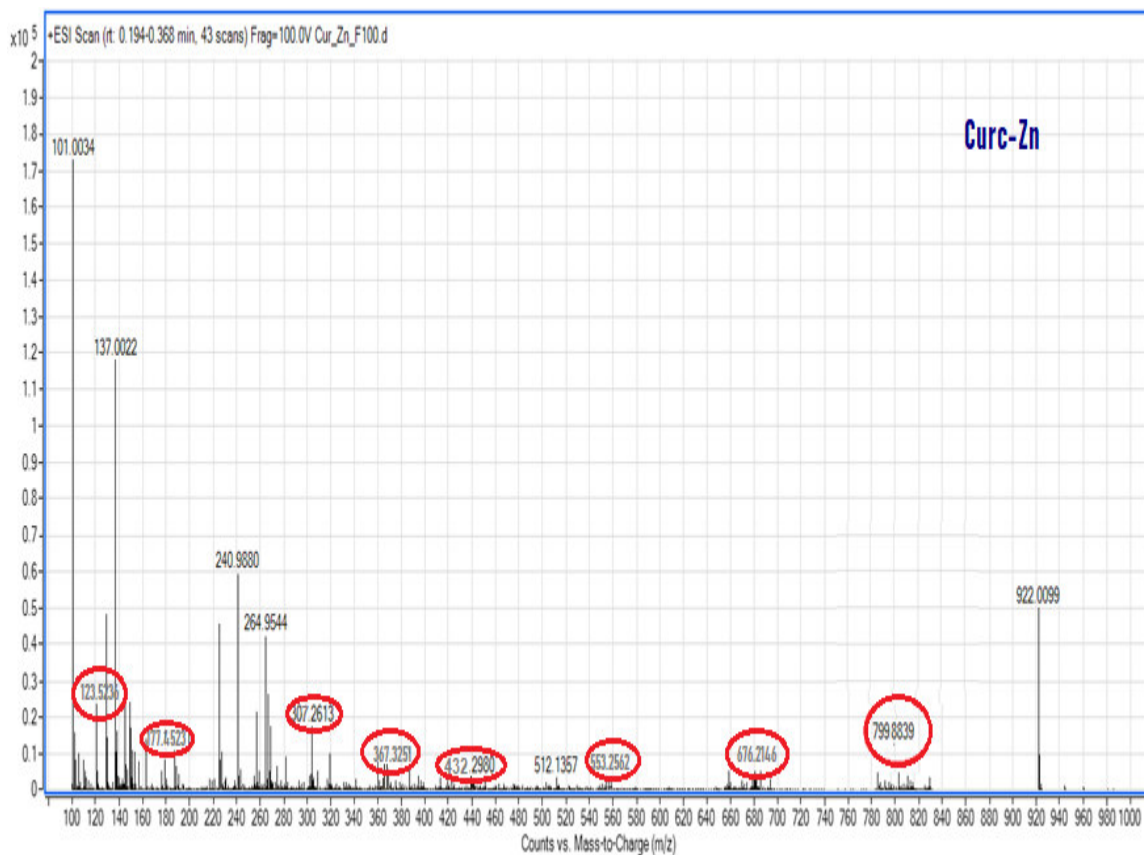
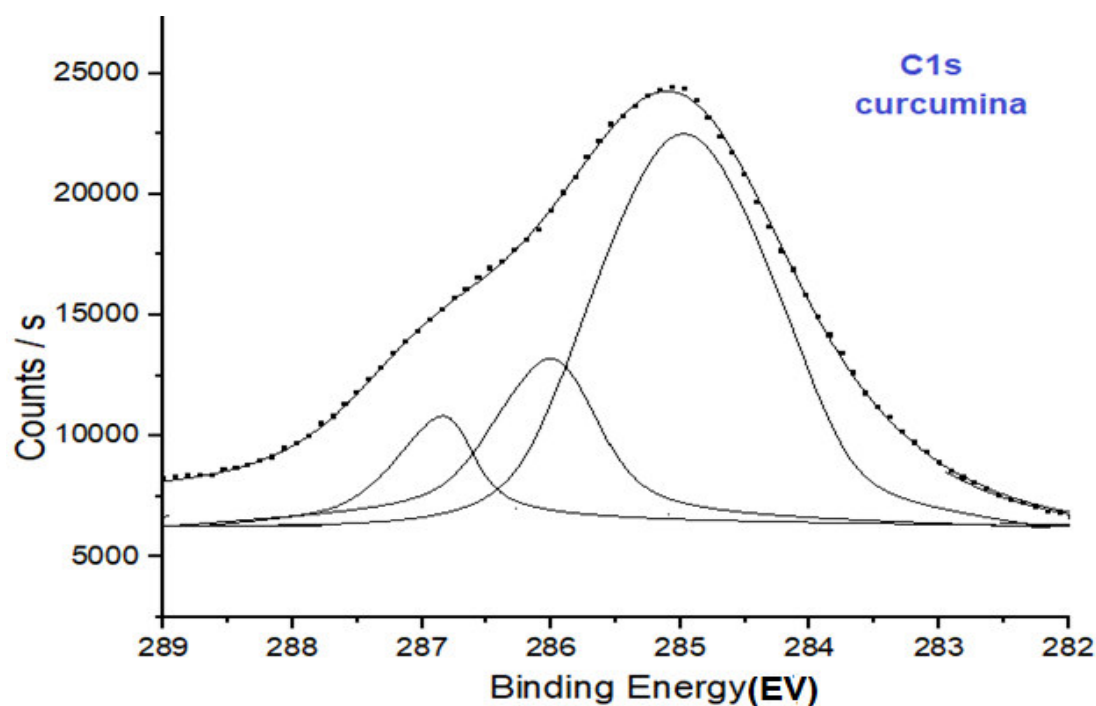


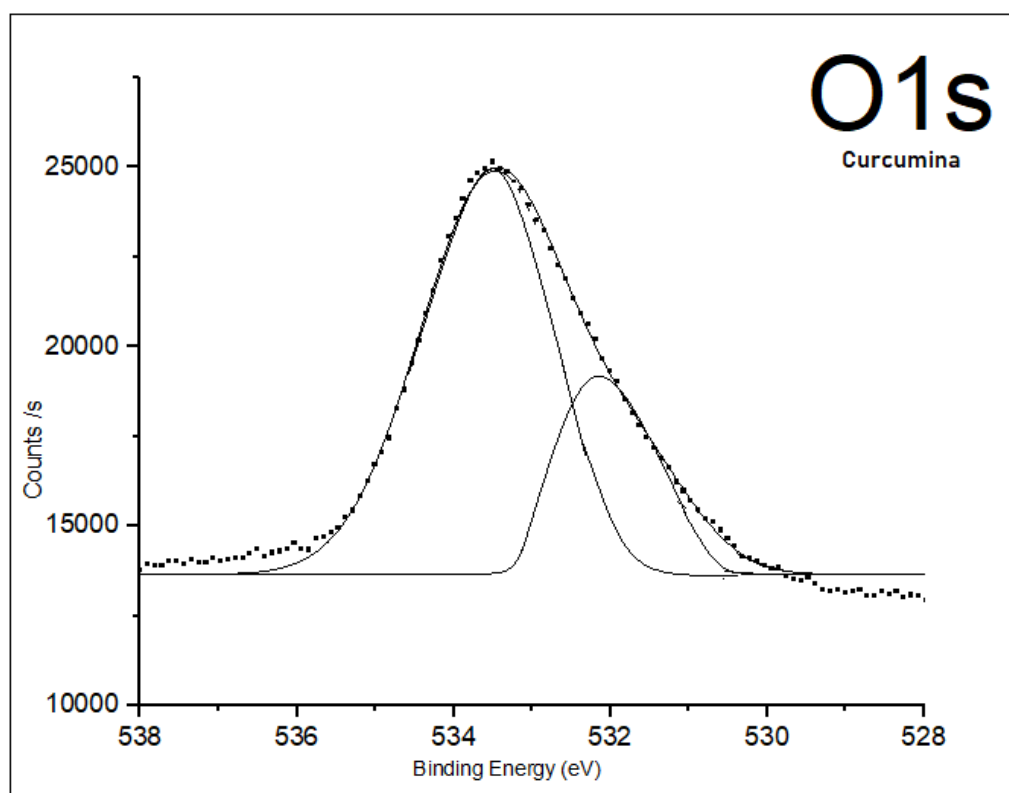
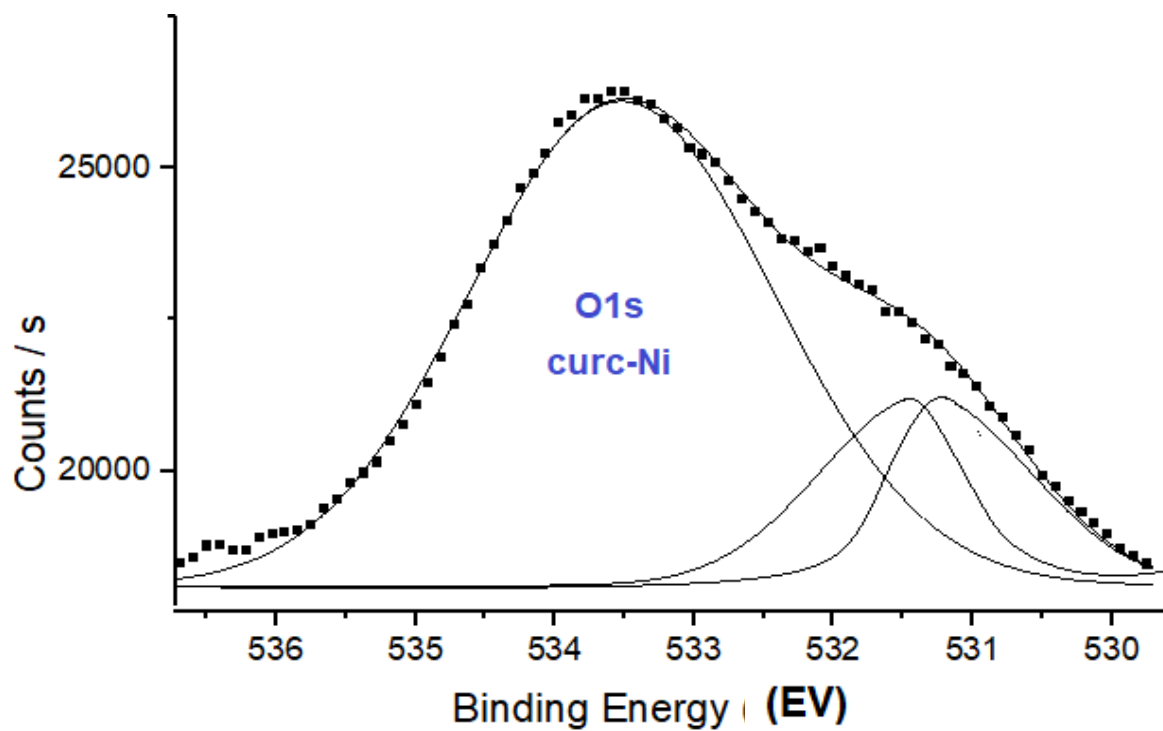
**Anexo AA.** Espectro de masas del complejo curcumina-magnesio



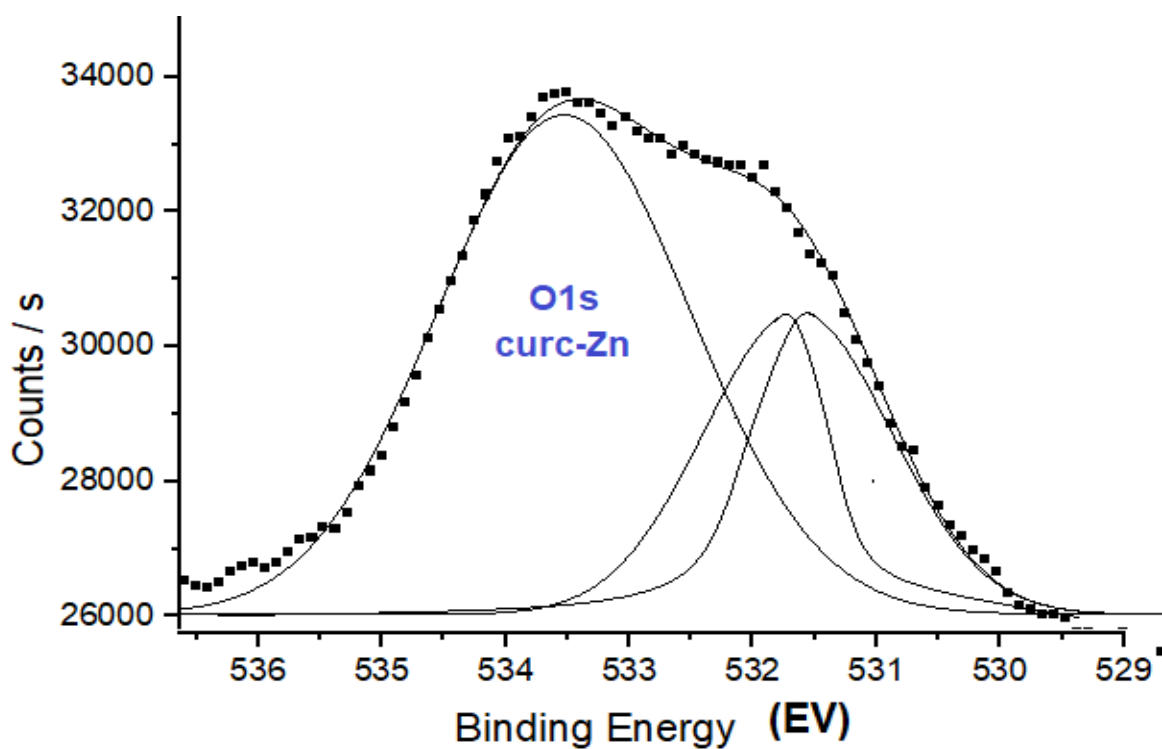
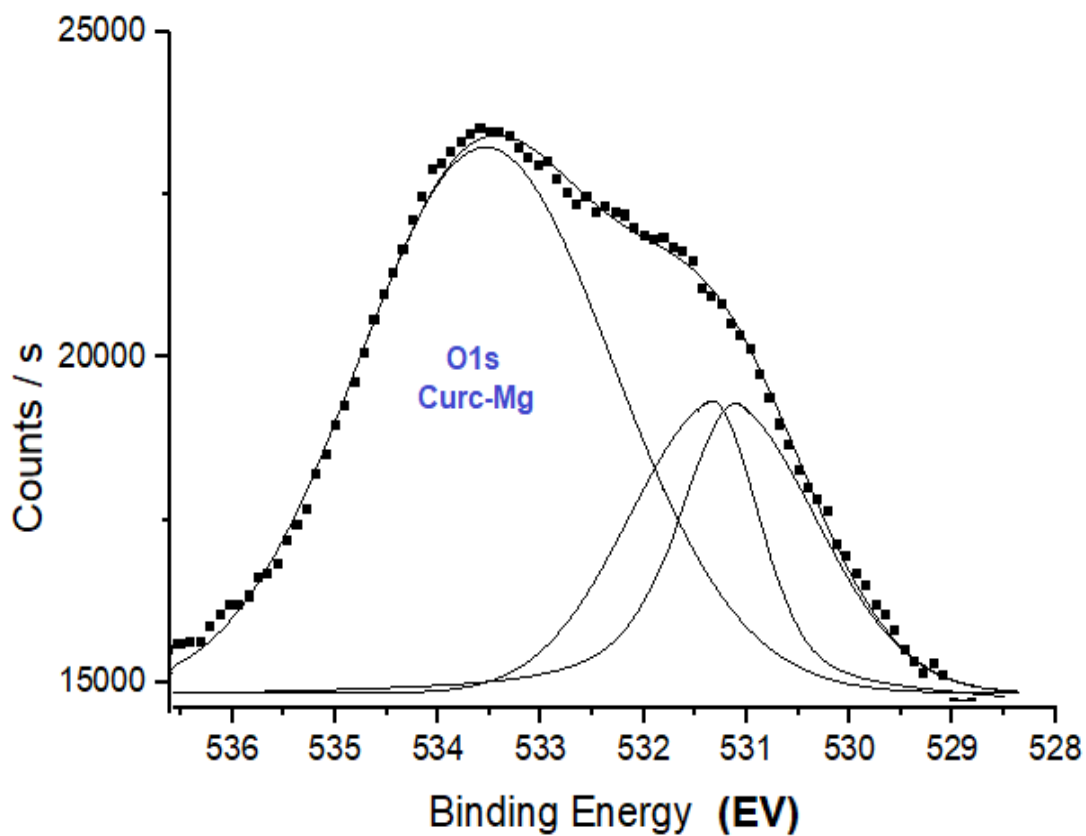
**Anexo BB.** Espectro de masas del complejo curcumina-níquel**Anexo CC.** Espectro de masas del complejo curcumina-cobre

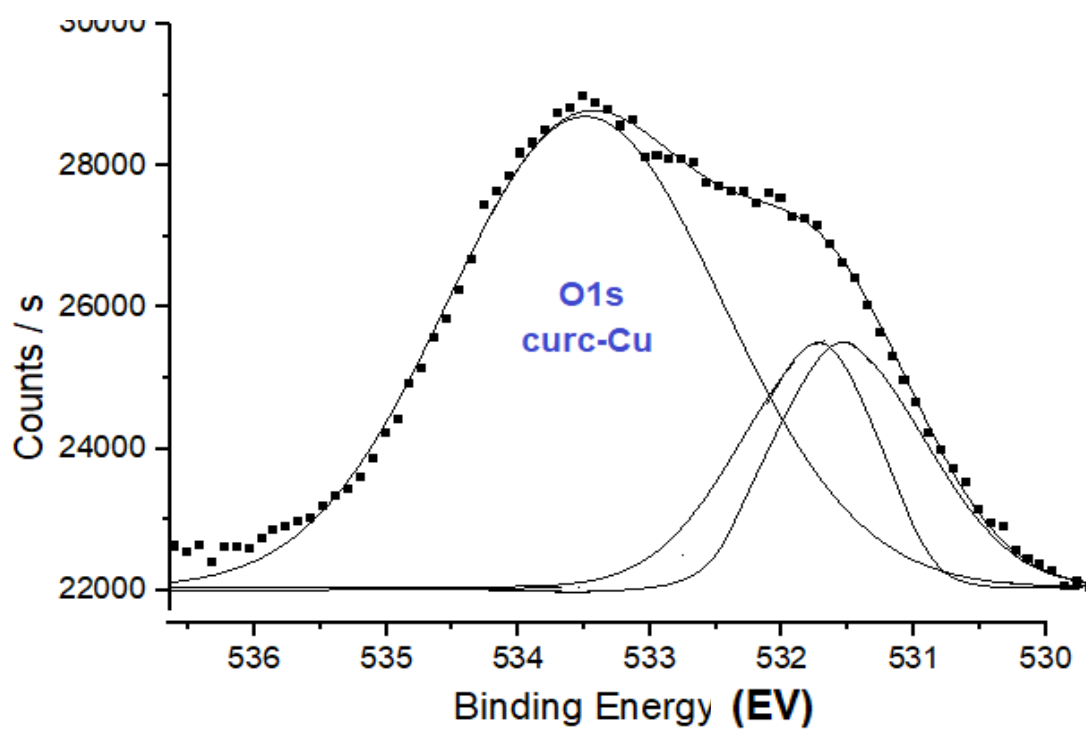
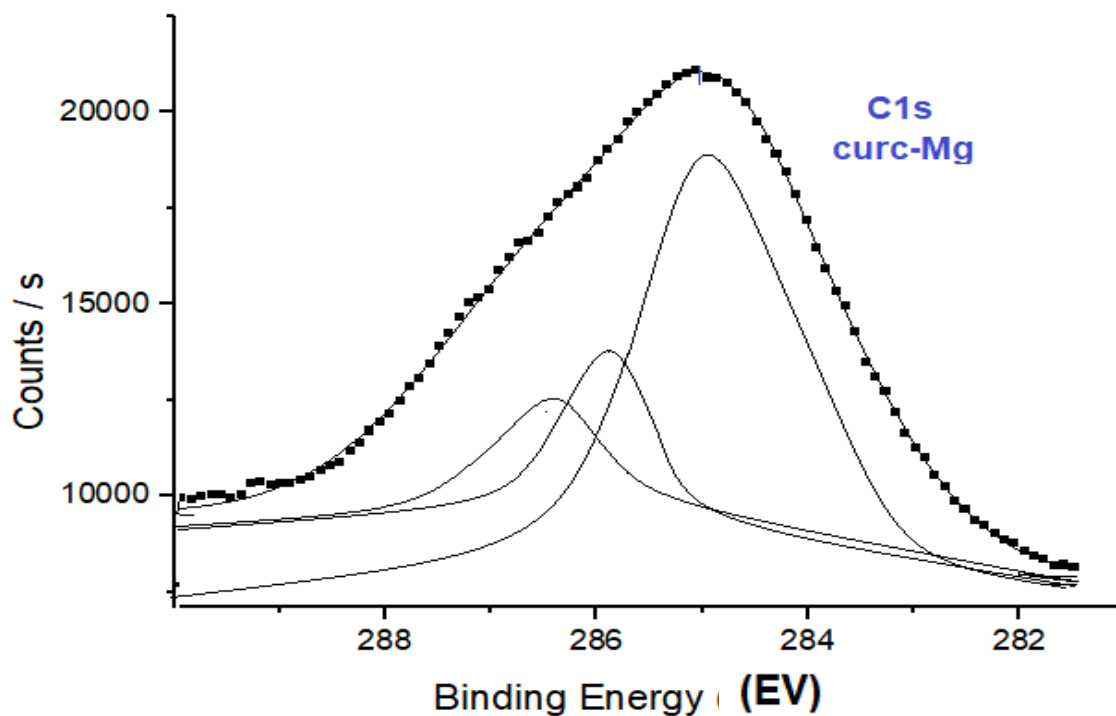


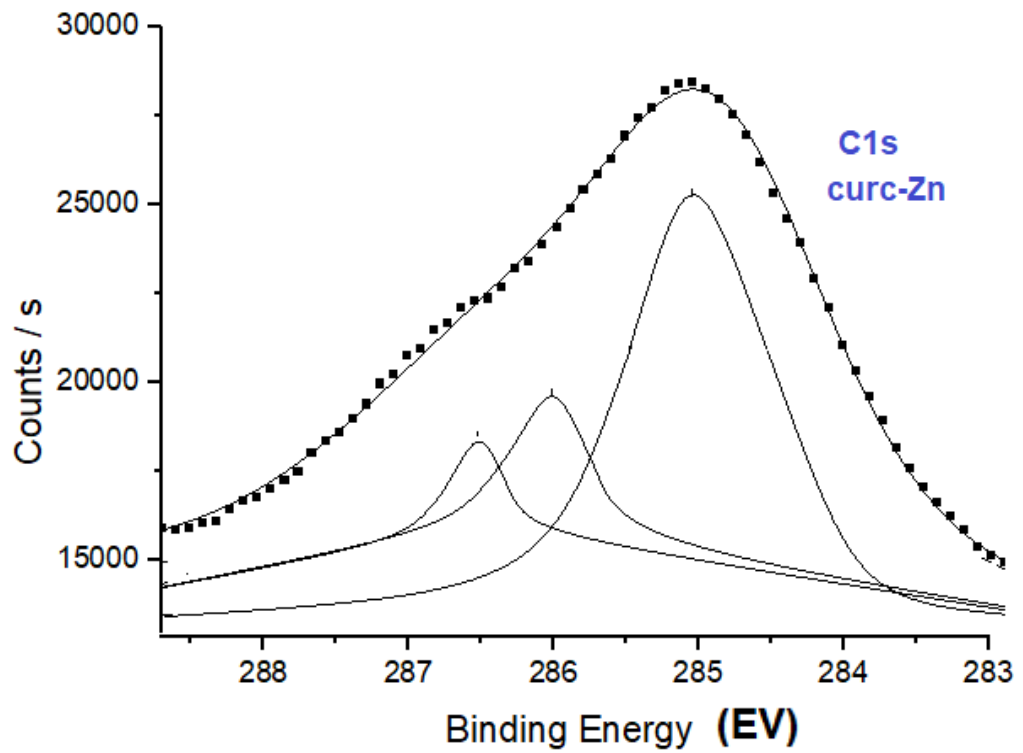
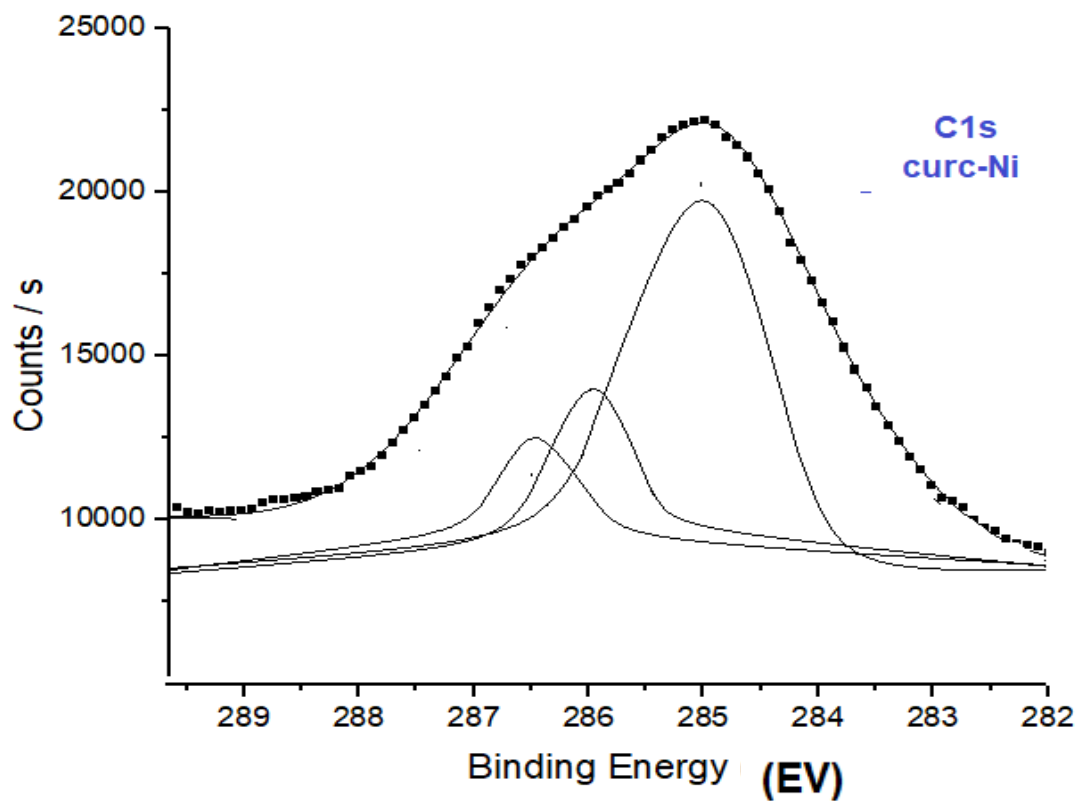
**Anexo DD.** Espectro de masas del complejo curcumina-zinc**Anexo EE.** Espectro C1s de la curcumina

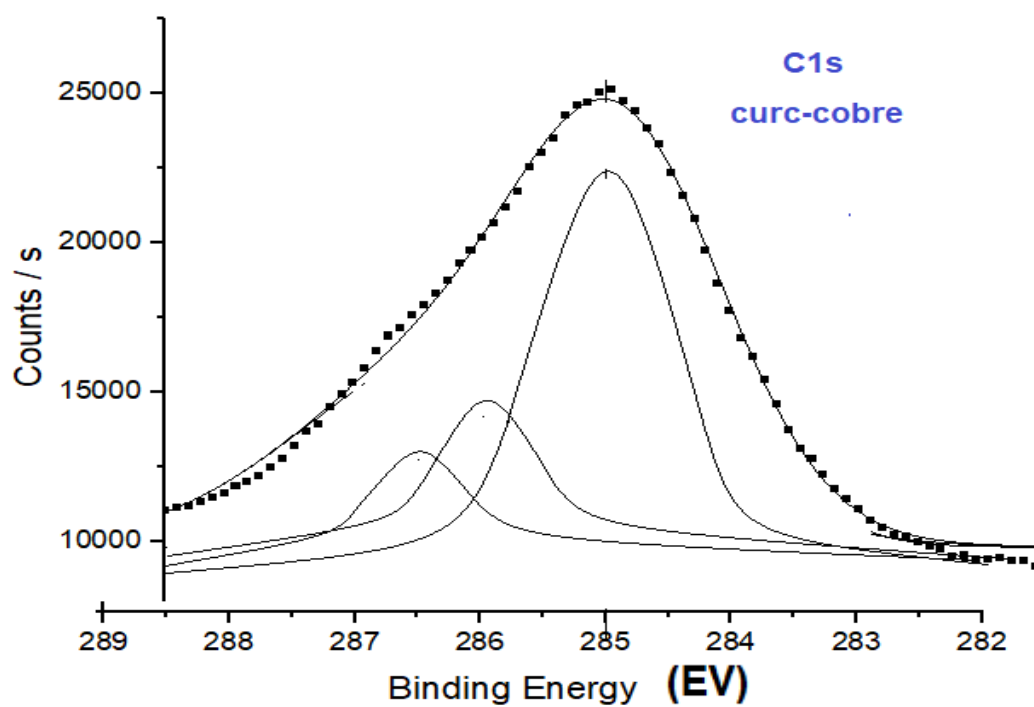
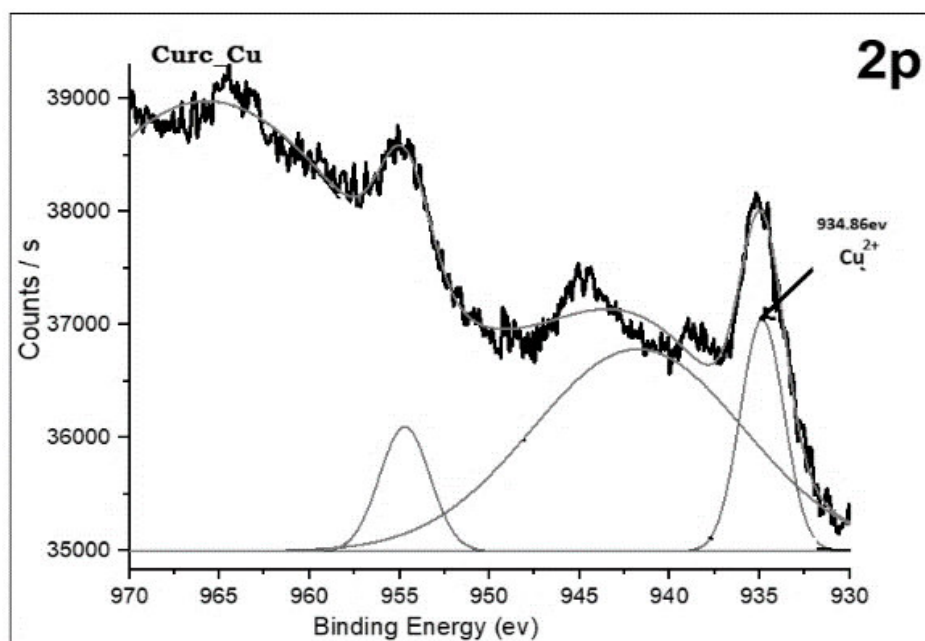
**Anexo FF.** Espectro O1s de la curcumina**Anexo GG.** Espectro O1s del complejo curcumina-níquel

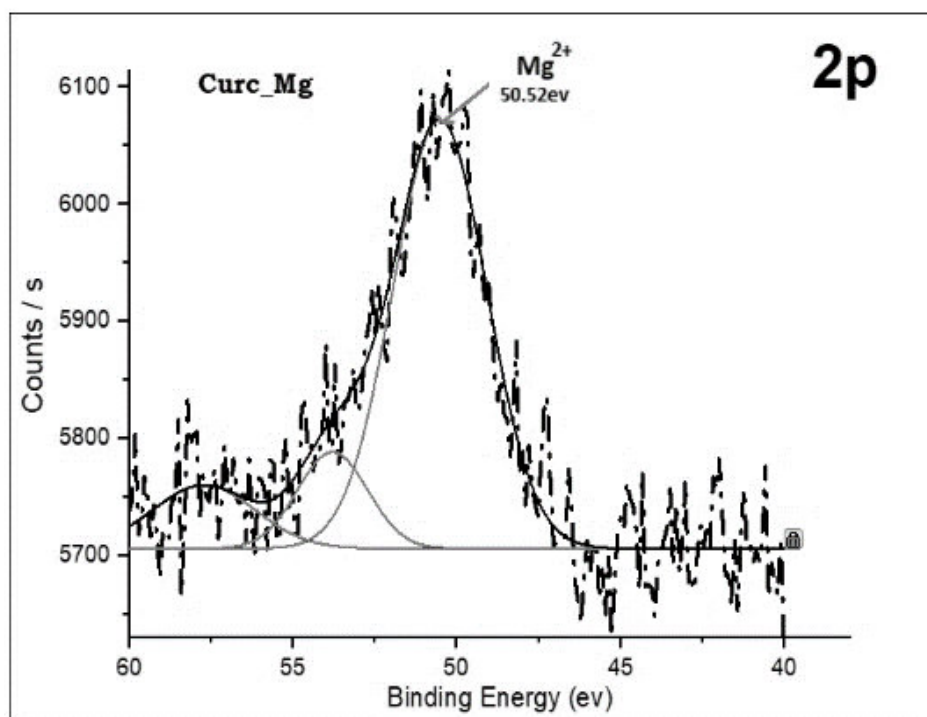
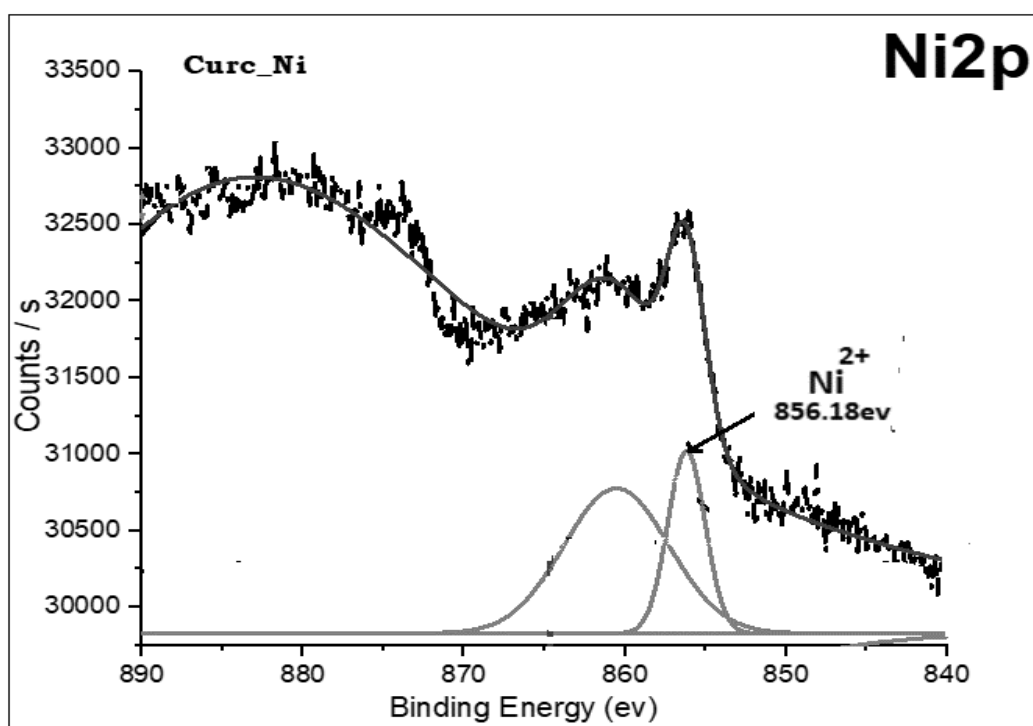


**Anexo HH.** Espectro O1s del complejo curcumina-zinc**Anexo II.** Espectro O1s del complejo curcumina-magnesio

**Anexo JJ.** Espectro O1s del complejo curcumina-cobre**Anexo KK.** Espectro C1s del complejo curcumina-magnesio

**Anexo LL.** Espectro C1s del complejo curcumina-zinc**Anexo MM.** Espectro C1s del complejo curcumina-níquel

**Anexo NN.** Espectro C1s del complejo curcumina-cobre**Anexo OO.** Espectro 2p(3/2) del complejo curcumina-cobre

**Anexo PP.** Espectro 2p(3/2) del complejo curcumina-magnesio**Anexo QQ.** Espectro 2p(3/2) del complejo curcumina-níquel

**Anexo RR.** Espectro 2p(3/2) del complejo curcumina-zinc